

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1727-5776

ISSN 2500-3089 (Online)

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н.,

проф., академик РАН

Заместители главного редактора

Сайгитов Р.Т., д.м.н.;

Рахманина Н., д.м.н., проф.;

Чумакова О.В., д.м.н., проф.

Научные редакторы

Макинтош Д., проф.;

Петтоэлло-Мантовани М., проф.;

Эйгенманн Ф., д.м.н., проф.

Ответственный редактор

Маргиева Т.В., к.м.н.

Ответственный секретарь

Островская А.С.

Секретариат редакции

Куличенко Т.В., д.м.н.,

Вишнёва Е.А., к.м.н.,

Алексеева А.А., к.м.н.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачёва 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: redactor@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

Редакционный совет

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

Астафьева Н.Г. (Саратов), д.м.н., проф.

Ахмедова Д.И. (Ташкент, Узбекистан), д.м.н., проф.

Баблюк А.С. (Ереван, Армения), д.м.н., проф.

Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Балыкова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф., член-корр. РАН

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

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф.

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

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

Булатова Е.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Ван Ден Анкер Д. (Вашингтон, США), д.м.н., проф.

Гербер-Гроте А. (Цюрих, Швейцария), д.м.н., проф.

Горелко Т.И. (Кишинев, Молдова), к.м.н., доцент

Джумагазиев А.А. (Астрахань), д.м.н., проф.

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Китарова Г.С. (Бишкек, Кыргызстан), д.м.н., проф.

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

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

Константинопулос А. (Афины, Греция), проф.

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

Кузнецова Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Лобзин Ю.В. (Санкт-Петербург), акад. РАН

Макарова С.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), д.м.н., проф.

Набиев З.Н. (Душанбе, Таджикистан), д.м.н., проф.

Намазова А.А. (Баку, Азербайджан), д.м.н., проф.,
член-корр. РАН

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

Огородова Л.М. (Томск), д.м.н., проф., член-корр. РАН

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

Петровский Ф.И. (Ханты-Мансийск), д.м.н., проф.

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

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

Решетько О.В. (Саратов), д.м.н., проф.

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

Саввина Н.В. (Якутск), д.м.н., проф.

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

Смирнова Г.И. (Москва), д.м.н., проф.

Сомех Э. (Холон, Израиль), проф.

Стасий Е.Д. (Кишинев, Молдова), д.м.н., проф.

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

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Усонис В. (Вильнюс, Литва), д.м.н., проф.

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

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

Цыгин А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Чюлю-Кокуграш Ф. (Стамбул, Турция)

Эрих Й. (Ганновер, Германия)

Янг Я. (Пекин, Китай), д.м.н., проф.

193

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2018 / ТОМ 15 / № 3

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

119991, г. Москва,

Ломоносовский проспект, 2/62

Тел./факс: (499) 132-72-04



Журнал «Педиатрическая фармакология» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 11.03.2002 г. Перерегистрирован 15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ № ФС77-22767.

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

ность, установленную действующим законодательством РФ.

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»

119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48.

Тел. +7 (499) 737-78-04.

Тираж 3000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»

Для физических лиц – 18100

Для юридических лиц – 18101

Подписной индекс в каталоге «Почта России» – П4902

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 15/ № 3/ 2018

СОДЕРЖАНИЕ

- ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ**
- 199 Л.С. Намазова-Баранова
- КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**
- А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Н.И. Брико, Ю.В. Лобзин, Р.С. Козлов, М.П. Костинов, И.С. Королёва, А.В. Рудакова, С.В. Сидоренко, В.К. Таточенко, С.Р. Харит, М.В. Федосеенко, Е.А. Вишнёва, Л.Р. Селимзянова
- 200 **ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**
- ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ**
- Е.А. Романова, Л.С. Намазова-Баранова, Е.Ю. Дьяконова, А.Ю. Романов, К.С. Межидов, Ж.И. Дохшукаева
- 212 **ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ ЭКСПРЕСС-ТЕСТ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИГЕНОВ РОТАВИРУСА И АДЕНОВИРУСА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ БОЛЕЙ В ЖИВОТЕ У ДЕТЕЙ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ**
- ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**
- С.Н. Аверьянов, В.Г. Амчеславский, В.Г. Багаев, Р.Ф. Тепаев
- 218 **ОПРЕДЕЛЕНИЕ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ДЕТЕЙ: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ**
- О.Н. Игнатович, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Маргиева, Г.Т. Яхяева, Н.В. Журкова, К.В. Савостьянов, А.А. Пушков, И.А. Кротов
- 224 **НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ**
- Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва, В.Г. Калугина, А.А. Алексеева, Ю.Г. Левина, Е.А. Добрынина, К.Е. Эфендиева, К.С. Волков
- 233 **СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ У ДЕТЕЙ**
- П.В. Хроленко, Е.Ю. Дьяконова, А.Н. Сурков, А.А. Гусев, Т.А. Прудникова, А.С. Бекин, Е.А. Романова, Е.А. Кулебина, Е.Л. Туманова, К.А. Куликов, И.В. Дворяковский, Д.С. Русинова
- 238 **СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОХИРУРГИЧЕСКОЙ БИОПСИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ ПЕЧЕНИ**
- ЛЕКЦИЯ**
- В.П. Иванов, Л.А. Сатанин, А.В. Ким, Л.М. Кузенкова, Т.В. Маргиева, С.Г. Попович
- 249 **НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПОФОСФАТАЗИИ**
- КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**
- В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе, А.Г. Агаронян
- 255 **РЕАКЦИЯ ЯРИША–ГЕРКСГЕЙМЕРА У РЕБЕНКА С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА**
- Е.Ю. Дьяконова, И.В. Поддубный, А.А. Гусев, А.С. Бекин
- 260 **ПРЕИМУЩЕСТВА МАЛОИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИИ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ**
- Е.А. Романова, Л.С. Намазова-Баранова, Е.Ю. Дьяконова, А.Ю. Романов
- 264 **КАЧЕСТВО ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОСТРОЙ БОЛЬЮ В ЖИВОТЕ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**
- Т.В. Турти, И.А. Беляева, М.А. Сновская, О.Л. Лукоянова, Е.П. Зиминая, Е.А. Бакович, З.Ф. Зокирова, М.Д. Митиш, Е.Г. Бокучава, А.Г. Селиванова
- 270 **МЕСТО СОВРЕМЕННЫХ ПРОДУКТОВ ПРИКОРМА В КРИТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ ФОРМИРОВАНИЯ ЗДОРОВЬЯ РЕБЕНКА**

ПЕРВЫЙ ВЫБОР

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

Низкая иммуногенность продуктов прикорма «ФрутоНяня» клинически доказана*
Гипоаллергенные продукты «ФрутоНяня» - «ПЕРВЫЙ ВЫБОР» для питания:

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



ГИПОАЛЛЕРГЕННО
клинически
доказано



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

*Клинические исследования – это научное исследование с участием детей, которое проводится для подтверждения безопасности нового продукта питания.

Гипоаллергенность клинически доказана в НЦЗД РАМН в 2011–2013 гг., в исследовании принимали участие 13 продуктов прикорма «ФрутоНяня»: сок из яблок осветленный, сок из груш осветленный, сок из яблок и груш с мякотью, пюре из яблок, пюре из груш, пюре из черносливы, пюре из брокколи, пюре из цветной капусты, пюре из тыквы, пюре из кролика, пюре из индейки, каша рисовая безмолочная, каша гречневая безмолочная. Первый выбор продуктов для первого знакомства с соответствующей категорией продукции «ФрутоНяня».

Реклама.

Pediatric Pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003
Issued once in two months
ISSN 1727-5776
ISSN 2500-3089 (Online)

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,
PhD, professor, academician of RAS

Deputy editors-in-chief

Saygitov R.T., MD, PhD;
Rakhmanina N., MD, professor;
Chumakova O.V., PhD, professor

Research editors

McIntosh E.D.G., prof.;
Pettoello-Mantovani M., PhD, professor;
Eigennmann Ph., prof.

Associate Editor

Margieva T.V., MD

Editorial secretary

Ostrovskaya A.S.

Secretaries-general

Kulichenko T.V., MD, PhD,
Vishneva E.A., MD,
Aleksieva A.A., MD

Art director

Arkhotik A.B.

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, Lomonosovsky pr.,
Moscow, 119991
Phone: (499) 132-72-04
Fax: (499) 132-30-43
e-mail: redactor@nczd.ru
www.spr-journal.ru

**The Journal is in the List
of the leading academic journals
and publications of the Supreme
Examination Board (VAK)
publishing the results
of doctorate theses**

Editorial board

Akhmedova D.I. (Tashkent, Uzbekistan), PhD, professor

Alexeeva E.I. (Moscow), MD, PhD, professor, RAS cor.
member

Astafieva N.G. (Saratov), PhD, professor

Babloyan A.S. (Yerevan, Armenia), PhD, professor

Baibarina E.N. (Moscow), PhD, professor

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

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

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

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, professor

Bogomilsky M.R. (Moscow), PhD, professor,
RAS cor. member

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

Bulatova E.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Cullu-Cokugras F. (Istanbul, Turkey), PhD, professor

Dzhumagaziev A.A. (Astrakhan'), PhD, professor

Ehrich J. (Hannover, Germany), prof.

Gerber-Grote A. (Zurich, Switzerland), PhD, professor

Gorelko T.I. (Kishinev, Moldova), MD

Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor,
academician of RAS

Kharit S.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Kitarova G.S. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor

Kolbin A.S. (St. Petersburg), PhD, professor

Konstantopoulos A. (Athens, Greece), PhD, professor

Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor

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

Kuzenkova L.M. (Moscow), PhD, professor

Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), RAS academician

Makarova S.G. (Moscow), PhD, professor

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

Mestrovic J. (Split, Croatia), PhD, professor

Nabiev Z.N. (Dushanbe, Tajikistan), PhD, professor

Namazova A.A. (Baku, Azerbaijan), PhD, professor,
RAS cor. member

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

Novik G.A. (St. Petersburg), PhD, professor

Ogorodova L.M. (Tomsk), PhD, professor,
RAS cor. member

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

Petrovskii F.I. (Khanty-Mansiisk), PhD, professor

Poliakov V.G. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS

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

Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor

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

Savvina N.V. (Yakutsk), PhD, professor

Simakhodsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor

Smirnova G.I. (Moscow), PhD, professor

Somekh E. (Holon, Israel), professor

Stasii E.D. (Kishinev, Moldova), PhD, professor

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

Tsygin A.N. (Moscow), PhD, professor

Uchaikin V.F. (Moscow), PhD, professor, RAS academician

Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor

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

Van Den Anker J.N. (Washington, USA), MD, PhD

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

Zakharova I.N. (Moscow), PhD, professor

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLG
2/62, Lomonosovsky pr.,
Moscow, 119991
tel./fax: (499) 132-72-04



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

Series ПИ № ФС77-22767 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 «Pediatric pharmacology» Printed by «PRINTER & PUBLISHER» Ltd, 22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501. Tel. +7 (499) 737-78-04.

Circulation 3000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

Subscription indices are in catalogue

«Pochta Rossii» П4902

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

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



**ДЛКЛ ТРЕБУЕТ ПРОВЕДЕНИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ
И АКТИВНОГО МОНИТОРИНГА В СВЯЗИ С ВОЗМОЖНЫМ
РАЗВИТИЕМ ГУБИТЕЛЬНЫХ И НЕПРЕДСКАЗУЕМЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ²**

ООО «Алексион Фарма»
143421, Московская область, Красногорский район,
26 км автодороги «Балтия». Бизнес – центр «Рига Лэнд»
Блок Б, этаж 2. Тел. +7 (495) 280 17 01

RU/KAN-L/18/0016 1.07.2018

Литература:

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

ALEXION®

PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2018 volume 15 № 3

CONTENT

EDITOR'S NOTE

- 199 Leyla S. Namazova-Baranova

CLINICAL RECOMMENDATIONS

Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Nikolay I. Brico, Yurii V. Lobzin, Roman S. Kozlov, Mikhail P. Kostinov, Irina S. Koroleva, Alla V. Rudakova, Sergey V. Sidorenko, Vladimir K. Tatochenko, Susanna M. Kharit, Marina V. Fedoseenko, Elena A. Vishneva, Liliya R. Selimzyanova

- 200 **VACCINE PREVENTION OF PNEUMOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN**

ORIGINAL ARTICLES

Ekaterina A. Romanova, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena Yu. Dyakonova, Aleksey Yu. Romanov, Kazbek S. Mezhidov, Zharadat I. Dohshukaeva

- 212 **EXPRESS IMMUNOCHROMATOGRAPHIC DETECTION OF ROTAVIRUS AND ADENOVIRUS ANTIGENS IN PRE-HOSPITAL DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ACUTE ABDOMINAL PAIN IN CHILDREN**

LITERATURE REVIEW

Semen N. Averyanov, Valerij G. Amcheslavskiy, Vladimir G. Bagaev, Rustem F. Tepaev
CHOOSING THE OPTIMAL METHOD FOR MEASURING GLOMERULAR FILTRATION RATE IN PEDIATRIC INTENSIVE UNIT

- 218 Olga N. Ignatovich, Leyla S. Namazova-Baranova, Tea V. Margieva, Guzal T. Yakhyeva, Natalia V. Zhurkova, Kirill V. Savostyanov, Alexander A. Pushkov, Ivan A. Krotov

- 224 **OSTEOGENESIS IMPERFECTA: DIAGNOSTIC FEATURE**

Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Vera G. Kalugina, Anna A. Alekseeva, Yuliya G. Levina, Elena A. Dobrynina, Kamilla E. Efendieva, Konstantin S. Volkov

- 233 **MODERN POSSIBILITIES OF CHRONIC URTICARIA THERAPY IN CHILDREN**

Polina V. Khrolenko, Elena Y. Dyakonova, Andrej N. Surkov, Aleksey A. Gusev, Tat'yana A. Prudnikova, Aleksandr S. Bekin, Ekaterina A. Romanova, Elena A. Kulebina, Elena L. Tumanova, Kirill A. Kulikov, Igor' V. Dvoryakovskij, Dina S. Rusinova

- 238 **MODERN POSSIBILITIES OF ENDOSURGICAL BIOPSY IN CHILDREN WITH CHRONIC LIVER DISEASES**

LECTURE

Vadim P. Ivanov, Leonid A. Satanin, Alexander V. Kim, Ludmila M. Kuzenkova, Tea V. Margieva, Sofia G. Popovich

- 249 **NEUROLOGICAL ASPECTS OF HYPOPHOSPHATASIA**

CLINICAL TASK

Vladimir K. Tatochenko, Maya D. Bakradze, Asmik Agaronian

- 255 **THE JARISCH-HERXHEIMER REACTION IN A CHILD WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA: A CLINICAL CASE**

FOR PEDIATRICIAN'S PRACTICE

Elena Yu. Dyakonova, Igor V. Poddubny, Alexey A. Gusev, Aleksandr S. Bekin

- 260 **THE ADVANTAGES OF MINIMALLY INVASIVE SURGERY FOR PERITONEAL ADHESIONS IN CHILDREN**

Ekaterina A. Romanova, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena Yu. Dyakonova, Aleksey Yu. Romanov

- 264 **THE QUALITY OF PRE-HOSPITAL EMERGENCY CARE FOR CHILDREN WITH ACUTE ABDOMINAL PAIN: THE PROSPECTIVE COHORT STUDY RESULTS**

Tatyana V. Turti, Irina A. Belyaeva, Marina A. Snovskaya, Olga L. Lukyanova, Elena P. Zimina, Elena A. Bakovich, Zulfiya F. Zokirova, Maria D. Mitish, Ekaterina G. Bokuchava, Anastasia G. Selivanova

- 270 **IMPLICATION OF MODERN COMPLEMENTARY FOODS IN CRITICAL PERIOD FOR CHILD HEALTH FORMATION**

А.А. Баранов¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2}, Н.И. Брико³, Ю.В. Лобзин⁴, Р.С. Козлов⁵,
М.П. Костинов⁶, И.С. Королёва⁷, А.В. Рудакова⁴, С.В. Сидоренко⁴, В.К. Таточенко¹, С.Р. Харит⁴,
М.В. Федосеенко¹, Е.А. Вишнёва¹, Л.Р. Селимзянова¹

- ¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
- ² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- ³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- ⁴ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁵ Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация
- ⁶ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация
- ⁷ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей*

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии, врач аллерголог-иммунолог отделения стационарозамещающих технологий НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 17.05.2018 г., принята к печати: 28.06.2018 г.

Пневмококковая инфекция остается одной из ведущих причин детской смертности от вакциноуправляемых инфекций. Вакцинация на сегодняшний день является наиболее эффективным направлением профилактики заболеваний, вызываемых устойчивыми к антибактериальным препаратам пневмококкам. В статье коллективом авторов представлены актуальные подходы к вакцинопрофилактике болезней пневмококковой этиологии. Подробно разъяснен алгоритм действий при проведении активной иммунопрофилактики пневмококковой инфекции как здоровых детей, так и пациентов из групп риска по развитию тяжелых форм пневмококковых заболеваний. Публикация основана на ключевых позициях методических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции (разработанных и утвержденных профессиональной ассоциацией детских врачей «Союз педиатров России»).

Ключевые слова: вакцинация, профилактика, вакцинопрофилактика, пневмококковая инфекция, пневмококковая конъюгированная вакцина, пневмококковая полисахаридная вакцина, дети.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Козлов Р.С., Костинов М.П., Королёва И.С., Рудакова А.В., Сидоренко С.В., Таточенко В.К., Харит С.Р., Федосеенко М.В., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (3): 200–211. doi: 10.15690/pf.v15i3.1899)

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ

Streptococcus pneumoniae — неподвижный грамположительный, каталазо- и оксидазоотрицательный lancetовидный диплококк. Основой клеточной стенки пневмококка является пептидогликан со встроенными углеводами, тейхоевыми кислотами, липопротеинами и поверхностными белками. Полисахаридная капсула пневмококка — главный фактор патогенности и вирулентности возбудителя — способна ограничивать аутолиз и снижать активность антибиотиков. В то же время выработка протективных специфических антител в ходе развития инфекционного процесса, а также в результате вакцинации происходит именно в отношении антигенов полисахаридной оболочки пневмококка.

На основании разнообразия состава полисахаридной капсулы в настоящее время выделено 96 серотипов *S. pneumoniae*. Серотип определяет степень вирулент-

ности пневмококка, уровень устойчивости к антибиотикам, форму и тяжесть заболевания. Распространение серотипов варьирует в зависимости от возраста, практики применения антибактериальной терапии, клинических проявлений, географического местоположения и сезона. Результаты исследований, проведенных в разных странах, свидетельствуют, что более 80% наиболее тяжелых инвазивных случаев болезни обусловлены 20 серотипами пневмококка, а 13 вызывают до 70–75% заболеваний. Повышенной устойчивостью к основным антибактериальным препаратам обладают пневмококки серогрупп 23, 19 и 6.

S. pneumoniae — представитель условно-патогенной флоры человека. Единственно эпидемически значимым резервуаром возбудителя является человек, больной той или иной формой пневмококковой инфекции, или бактерионоситель.

* Публикация является обновленным вариантом методических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции, опубликованных на сайте www.cr.rosminzdrav.ru, <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/klinicheskie-rekomendatsii-po-vaktsinoprofilaktike-pnevmonokkovoy-infektsii>

ПАТОГЕНЕЗ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Первым этапом в патогенезе пневмококковой инфекции является адгезия и колонизация возбудителя на слизистую оболочку верхних дыхательных путей. Далее при благоприятных условиях (вирусная инфекция, особенно грипп, переохлаждение, стресс и т.д.) происходит распространение *S. pneumoniae* с развитием местной формы инфекции (отит, синусит, бронхит, пневмония) или генерализованной формы (пневмония с бактериемией, менингит, сепсис) при проникновении микроорганизма в кровеносное русло.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пневмококковая инфекция признается самой опасной из всех предупреждаемых вакцинопрофилактикой болезней, которая до внедрения универсальной вакцинации ежегодно уносила жизни 1,6 млн человек, в том числе 0,7–1 млн детей, что составляло 40% смертности детей первых 5 лет жизни.

Наиболее полные данные по заболеваемости пневмококковой инфекцией представлены в странах Северной Америки и Европы. Некоторые колебания уровня заболеваемости в разных странах можно объяснить отличием диагностики заболевания и специфики систем эпидемиологического надзора. Наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности отмечаются в развивающихся странах.

Выделяют инвазивные и неинвазивные формы пневмококковых заболеваний. Инвазивная пневмококковая инфекция (ИПИ) диагностируется на основании выделения пневмококка или его ДНК из исходно стерильных органов и тканей и представляет собой целый ряд тяжелых и угрожающих жизни заболеваний — бактериемию без видимого очага инфекции, менингит, пневмонию, сепсис, перикардит, артрит. Неинвазивные формы

инфекции — это бронхит, внебольничная пневмония, отит, синусит, конъюнктивит.

Распространенность инвазивных форм пневмококковой инфекции составляет от 10 до 100 случаев на 100 тыс. населения. Вариабельность показателя находится в зависимости от возрастного критерия, определяется социально-экономическими и генетическими особенностями, а также серьезными отличиями статистического учета в разных странах. Важно помнить, что диагноз ИПИ основан на высеве пневмококка или обнаружении его ДНК в исходно стерильных жидкостях — крови, ликворе, плевральной, перитонеальной, перикардальной, суставной (для точной оценки распространенности необходима практика стандартного посева вышеуказанных жидкостей на специфические питательные среды до назначения антибактериальной терапии либо проведение полимеразной цепной реакции в режиме реального времени непосредственно из биожидкостей). Если такая практика отсутствует, то бремя ИПИ недооценивается, и в таком случае следует опираться на данные сходных популяций либо экспертные оценки уровня заболеваемости.

Прогноз при инвазивной форме обуславливают многие факторы — индивидуальный иммунитет, своевременность антибиотикотерапии и др. Значительную роль в развитии эпидемического процесса играют социальные факторы (скученность, детский коллектив, низкий достаток семьи и т.д.). Показатель летальности при ИПИ может быть высоким, колеблясь от 20% при септицемии до 50% при менингите в развивающихся странах. Показатели смертности наиболее высоки среди детей раннего возраста и лиц старше 65 лет.

Пневмококк играет первостепенную роль в качестве возбудителя пневмонии. Пневмококковая инфекция является ведущей причиной развития тяжелых пневмоний у детей в возрасте до 2 лет и самой частой причиной бактериальных пневмоний в целом. По данным зарубежных авторов, этот возбудитель ответственен

Alexander A. Baranov¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Nikolay I. Brico³, Yuri V. Lobzin⁴, Roman S. Kozlov⁵, Mikhail P. Kostinov⁶, Irina S. Koroleva⁷, Alla V. Rudakova⁴, Sergey V. Sidorenko⁴, Vladimir K. Tatochenko¹, Susanna M. Kharit⁴, Marina V. Fedoseenko¹, Elena A. Vishneva¹, Liliya R. Selimzyanova¹

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴ Scientific Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁵ Smolensk state medical university, Smolensk, Russian Federation

⁶ Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russian Federation

⁷ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Vaccine Prevention of Pneumococcal Infection in Children

Pneumococcal infection remains one of the leading reasons for infant mortality from vaccine-preventable infections. Today vaccination is the most effective way to prevent diseases caused by antibiotic-resistant pneumococci. In the article, authors present current approaches to vaccinal prevention of pneumococcal diseases. The plan of action for carrying out active immunoprophylaxis of pneumococcal infection is explained in detail for both healthy children and patients from risk groups for severe pneumococcal diseases development. The published work is based on key points of the guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation on vaccinal prevention of pneumococcal infection (developed and approved by the professional association of pediatricians «The Union of Pediatricians of Russia»).

Key words: vaccination, prevention, vaccinal prevention, pneumococcal infection, pneumococcal conjugate vaccine, pneumococcal polysaccharide vaccine, children.

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Brico Nikolay I., Lobzin Yuri V., Kozlov Roman S., Kostinov Mikhail P., Koroleva Irina S., Rudakova Alla V., Sidorenko Sergey V., Tatochenko Vladimir K., Kharit Susanna M., Fedoseenko Marina V., Vishneva Elena A., Selimzyanova Liliya R. Vaccinal Prevention of Pneumococcal Infection in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (3): 200–211. doi: 10.15690/pf.v15i3.1899)

за 25–35% всех внебольничных и 3–5% госпитальных пневмоний. В России из 500 тыс. пневмоний в год пневмококковую этиологию имеют 76% случаев у взрослых и до 90% — у детей в возрасте до 5 лет. По данным Роспотребнадзора, в 2013 г. (до начала массовой иммунизации против пневмококковой инфекции) заболеваемость детей первого года жизни внебольничными пневмониями составила 1216 случаев на 100 тыс., среди детей в возрасте 1 года – 2 лет — 1444. В результате внедрения вакцинации против пневмококковой инфекции в Национальный календарь профилактических прививок РФ в 2015 г., по сравнению с 2013 г., отмечено снижение заболеваемости внебольничной пневмонией на 9,3% у младенцев первого года жизни и на 7,9% у детей в возрасте 1–2 лет (до 1103 и 1331 на 100 тыс. соответственно). Вместе с тем в 2015–2016 гг. наблюдался рост смертности от внебольничных пневмоний: максимальные показатели были отмечены на территориях Уральского, Дальневосточного, Приволжского федеральных округов. Частота пневмококковых пневмоний среди детей до 15 лет составляла 490 случаев на 100 тыс., в возрасте до 4 лет — 1060.

Пневмония, вызванная *S. pneumoniae*, чаще других осложняется эмпиемой легких, что приводит к летальному исходу (до 2/3 случаев для эмпиемы). При обследовании детей в возрасте до 5 лет, госпитализированных в московские стационары по поводу острой бактериальной инфекции (сепсис, бактериемия, менингит, пневмония, острый отит, синусит), в посевах назофарингеальных образцов *S. pneumoniae* был выявлен в 47% случаев, что подтверждает его лидирующую роль в структуре инфекционных заболеваний.

Пневмококковая **бактериемия** в большинстве случаев (до 80%) протекает в виде лихорадки без очага инфекции. Частота встречаемости бактериемии, обусловленной именно *S. pneumoniae*, составляет 8–22% у детей раннего возраста.

Жизнеугрожающей формой пневмококковой инфекции является пневмококковый **сепсис** с развитием тяжелого шокового повреждения органов. Частота данной нозологической формы у детей до 5 лет в среднем составляет 9000 случаев в год; уровень смертности достигает 20–50%.

Заболеваемость пневмококковым **менингитом** в Европе среди детей в возрасте до 2 лет колеблется от 5 до 10 случаев на 100 тыс. детского населения (по некоторым данным, 3,8–15 на 100 тыс.). Заболеваемость менингитом пневмококковой этиологии в РФ в среднем составляет 8 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет. В частности, по данным мероприятий эпидемиологического надзора, проведенных на территории РФ в 2015 г., установлено, что среди возбудителей бактериального менингита *S. pneumoniae* высевается в 25% случаев. Наивысший уровень пневмококкового менингита отмечается у детей в возрасте до 5 лет, при этом максимальные значения — среди детей первого года жизни. Отмечено, что уровень летальности наиболее высок среди пожилых людей, достигая 30%, а также на первом году жизни — до 25%. Несмотря на то, что по этиологической значимости менингитов *S. pneumoniae* занимает третью позицию после *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae* тип *b*, прогноз при пневмококковом менингите гораздо серьезней. Уровень летальности у детей превышает 15%, что примерно в 5–7 раз выше, чем при менингококковом менингите, и в 2–4 раза выше, чем при менингите, вызванном гемофильной палочкой тип *b*. Осложнения в виде задержки умственного развития,

эпилепсии и глухоты встречаются достоверно чаще, чем после бактериальных менингитов иной этиологии.

Одно из наиболее распространенных заболеваний ЛОР-органов у детей раннего возраста — **острый средний отит** — зачастую также вызвано пневмококком; доля пневмококковых средних отитов, согласно мировой статистике, составляет от 28 до 55% всех зарегистрированных случаев. В частности, в рамках исследования роли пневмококковой инфекции в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационарные отделения лечебных учреждений г. Москвы, проведенного в 2011–2012 гг., включившего 864 пациента младше 5 лет, было показано, что в структуре возбудителей острого среднего отита на основании культурального исследования жидкости среднего уха пневмококк занимал лидирующую позицию и составил 53% от всех выделенных патогенов. В ходе крупнейшего российского исследования PAPIRUS (Prospective Assessment of Pneumococcal Infection in Russia), проведенного в 2012–2013 гг. в крупных стационарах Барнаула, Екатеринбурга и Мурманска, осуществлялась регистрация всех случаев заболеваний внебольничной пневмонией и острым средним отитом у детей до 60-месячного возраста. В стационарах Барнаула, Екатеринбурга и Мурманска насчитывалось 1400 таких пациентов. Из 47% проанализированных образцов жидкости среднего уха удалось выделить бактериальный возбудитель. При этом высеивание пневмококка в качестве причинно-значимого возбудителя острого среднего отита было подтверждено в 35,3% случаев. Следует отметить, что отиты пневмококковой этиологии отличаются тяжестью течения и высоким риском развития отогенных осложнений, в том числе перфорации барабанной перепонки.

Пневмококк остается ведущим возбудителем **острого синусита** у детей. При остром синусите частота высеивания пневмококка достигает 60%, практически совпадая по частоте с *H. influenzae* (56%). Острый гнойный синусит, протекающий с отеком клетчатки орбиты, в большинстве случаев обусловлен пневмококком.

Среди основных возбудителей **острого конъюнктивита** у детей признаются *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и аденовирусы. Пневмококковый конъюнктивит возникает в результате аутоинфицирования у больных пневмонией или при заражении от других лиц.

Носительство *S. pneumoniae* в носоглотке в большинстве случаев протекает бессимптомно, однако у детей первых лет жизни может сопровождаться насморком. Формирование носительства — обязательный фактор патогенеза всех форм пневмококковой инфекции и основной триггер распространения антибиотикоустойчивых штаммов.

Большинство случаев пневмококковой инфекции спорадические, вспышки нехарактерны, но могут встречаться в закрытых детских коллективах (домах ребенка, детских садах, стационарах длительного пребывания, интернатах и др.), где определяется наиболее высокий уровень носительства пневмококка. По результатам исследования, проведенного в Москве в 2014–2015 гг., частота носоглоточного носительства *S. pneumoniae* у неорганизованных здоровых детей в возрасте до 5 лет составила 15%, у посещающих детский сад — 24%, у воспитанников детского дома — 26%. В спектре бактериальной колонизации носоглотки доля *S. pneumoniae* составила 31% у здоровых детей и 47% у детей с острыми респираторными бактериальными инфекциями.

Подтверждение пневмококковой этиологии болезни легко проводится при менингите, однако далеко не всег-

да в случаях пневмококковой бактериемии/пневмонии, при остром отите или синусите. В связи с недостаточным уровнем диагностики пневмококковой инфекции в РФ данные ее статистического учета не отражают истинного уровня заболеваемости. Однако, проведенные в последние 20 лет исследования серотипового пейзажа при разных формах пневмококковой инфекции подтверждают актуальность введения рутинной иммунизации у детей первых лет жизни и вакцинации пациентов групп риска.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ

Проблема устойчивости возбудителя к антибактериальной терапии

Устойчивость пневмококка к антибиотикам — глобальная проблема, затрудняющая борьбу с пневмококковой инфекцией во всем мире, которая осложняет лечение пациентов с заболеваниями пневмококковой этиологии, требует применения антимикробных препаратов второй и третьей линии терапии, увеличивает продолжительность госпитализации и расходы на лечение. Антибиотикорезистентные свойства пневмококка обусловлены его способностью приобретать чужеродные гены от других микроорганизмов.

Выделение устойчивых к антибиотикам пневмококков при различных клинических формах не одинаково. Наиболее часто они выявляются при остром среднем отите и гайморите, редко — при бактериемии и из исходно стерильных локусов. Устойчивые пневмококки выделяются от больных детей младшего возраста, особенно от детей, посещающих специальные организованные коллективы, и пожилых. Главным фактором развития антибиотикоустойчивости пневмококка является нерациональный прием антибактериальных препаратов. Существует прямая зависимость между предшествующим приемом антибиотиков и уровнем высевания антибиотикорезистентных штаммов возбудителя, особенно у бессимптомных носителей.

На территории РФ ситуация была менее критична, чем в большинстве европейских стран, однако она обострилась в последние несколько лет. При проведении мониторинга в 2004–2005 гг. общий уровень встречаемости резистентных штаммов пневмококка составил в среднем 9,6%: из них 11% были устойчивы к пенициллинам, 7% — к макролидам. Наиболее часто выделялись серотипы с устойчивостью к ко-тримоксазолу (40,8%) и тетрациклину (29,6%). Исследование 2011 г. показало, что 29% штаммов *S. pneumoniae* имеют сниженную чувствительность или резистентны к пенициллину, 26% штаммов резистентны к макролидам, 50% — к ко-тримоксазолу. По результатам наблюдения, проведенного в Москве в период 2011–2014 гг., зафиксирован рост доли нечувствительных к пенициллину штаммов *S. pneumoniae* с 37 до 48%, а также штаммов с множественной устойчивостью к антибиотикам с 25 до 37%. Резистентность пневмококка к клиндамицину не изменилась, оставаясь на уровне 31–32%, сохранилась высокая чувствительность к амоксициллину. Уровень резистентности циркулирующих штаммов *S. pneumoniae* к макролидным антибиотикам превысил 30%, а в группе здоровых носителей достигал 40% к 14- и 15-членным макролидам (эритромицину, азитромицину, кларитромицину) и 31% к 16-членному макролиду спирамицину.

На территории РФ серотиповой пейзаж пневмококковой инфекции у детей и взрослых при заболеваниях и носительстве совпадает с таковым в других странах мира до начала массовой вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ), где лидирующая роль

принадлежит серотипам 23F, 14, 6B, 19F. Однако, уже сегодня значимую роль играют серотипы 6A и 19A, обладающие повышенной устойчивостью к антибиотикам, и серотип 3, имеющий высокий удельный вес при пневмококковых отитах (11–14%).

При изучении носоглоточных изолятов пневмококков, выделенных в 2010–2016 гг. у детей, получавших стационарную и амбулаторную помощь в Национальном медицинском исследовательском центре здоровья детей (НМИЦ здоровья детей, Москва), были идентифицированы 48 серотипов пневмококков, среди которых 6 ведущих серотипов (3, 6A, 6B, 14, 19F и 23F) суммарно составили 63,2% в общем распределении. Установлено, что высокой резистентностью отличались пневмококки 5 наиболее распространенных серотипов (6A, 6B, 14, 19F и 23F) и серотипа 19A. Доля оксациллинрезистентных пневмококков в течение 7-летнего периода возросла с 21,3 до 35,9%, эритромицинрезистентных — с 24,5 до 36,9% (81,3% имели MLSB-фенотип, т.е. устойчивость к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В), при этом регистрировалось уменьшение резистентности пневмококков к триметоприму/сульфаметоксазолу (37,6%). Сохранялась высокая чувствительность пневмококков к амоксициллину, однако значимо возросла их устойчивость к макролидам, что с учетом преобладающего механизма резистентности затрудняет использование любых макролидов и линкозамидов для эмпирической терапии пневмококковых инфекций у детей.

Ведущим направлением предупреждения инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам пневмококками, признана вакцинация. Рациональная антибиотикотерапия в комбинации с высоким охватом универсальной вакциной младенцев препятствует распространению устойчивых к антибиотикам штаммов пневмококка и, соответственно, наиболее тяжелых клинических форм инфекции.

ПРОФИЛАКТИКА

Специфическая профилактика пневмококковой инфекции

Наиболее эффективным методом предупреждения пневмококковых инфекций признана **вакцинация**. Согласно позиции ВОЗ, вакцинация — единственный способ существенно повлиять на заболеваемость и смертность от пневмококковых инфекций, а также снижение уровня антибиотикорезистентности. Имея подтверждение безопасности и эффективности пневмококковых конъюгированных вакцин, ВОЗ и ЮНИСЕВ (United Nations Children's Fund, UNICEF) считают необходимым включить эти вакцины для детей во все национальные программы иммунизации. При этом следует обратить внимание, что максимальный защитный эффект достигается при рутинной вакцинации всех детей в возрасте до 2 лет жизни, а не только пациентов групп риска.

При проведении вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций необходимо руководствоваться действующими нормативными и методическими документами по организации иммунизации, прежде всего **национальным календарем профилактических прививок**, а также инструкциями по применению иммунобиологических препаратов.

Характеристика вакцин против пневмококковой инфекции

В настоящее время для предупреждения заболеваний, вызванных пневмококком, в мире применяются вакцины двух типов (табл. 1) — полисахаридные (пнев-

Таблица 1. Сравнительная характеристика полисахаридных и конъюгированных вакцин
Table 1. Comparative analysis of polysaccharide and conjugate vaccines

Полисахаридная вакцина	Конъюгированная вакцина
Очищенный капсулярный полисахарид	Капсулярный полисахарид, конъюгированный с белком-носителем
Эффективность в профилактике инвазивных пневмококковых инфекций, вызванных вакциноспецифичными серотипами	Эффективность в профилактике инвазивных пневмококковых инфекций, пневмонии и средних отитов, вызванных вакциноспецифичными серотипами
Т-независимый иммунный ответ не эффективен у детей раннего возраста	Т-зависимый иммунный ответ эффективен у детей раннего возраста
Нет выработки иммунной памяти	Выработка долговременной иммунной памяти
Выработка преимущественно антител класса М	IgG-бактериальная активность сыворотки
Низкая эффективность бустерных доз, риск гипореспонсивности	Выраженный вторичный иммунный ответ, в том числе на ревакцинирующую дозу
Используется для вакцинации декретированных групп риска	Применяется в комплексе с основными педиатрическими вакцинами национального календаря профилактических прививок
-	Формирование популяционного эффекта (доказан для ПКВ13)
-	Снижение носительства серотипов, входящих в состав вакцины (достоверно доказано для ПКВ13)
-	Уменьшение распространенности антибиотикоустойчивых серотипов (доказано для ПКВ13)

мококковая полисахаридная 23-валентная вакцина, ППВ) и конъюгированные (пневмококковые конъюгированные вакцины 10- и 13-валентные, ПКВ10, ПКВ13). Пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина в настоящее время не выпускается.

Полисахаридные вакцины

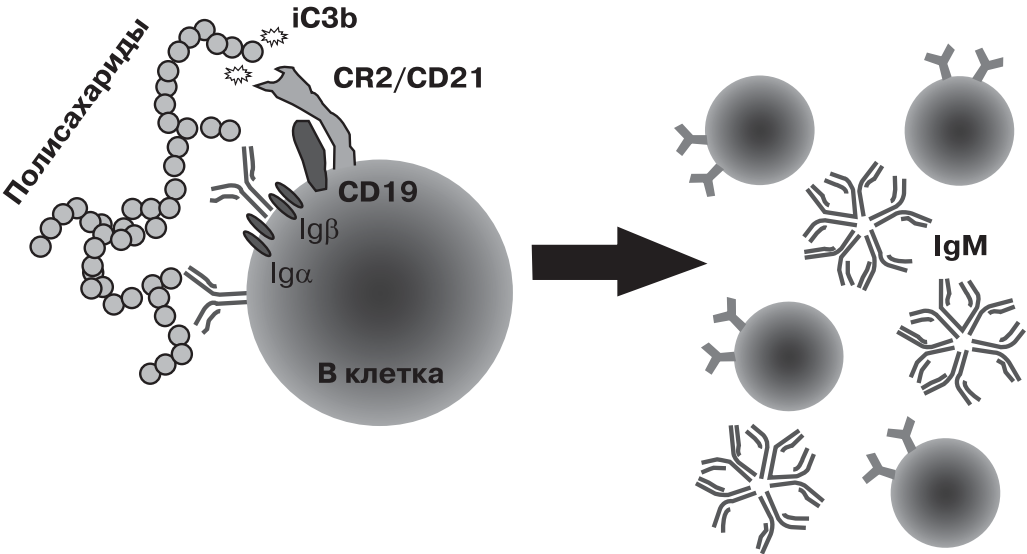
В основе действия полисахаридных вакцин лежит Т-независимый иммунный ответ. Полисахаридные вакцины содержат высокоочищенные капсульные полисахариды (в дозе по 25 мкг каждого) в качестве антигенов, которые активируют В-лимфоцит, запуская клональную экспансию В-лимфоцитов и продукцию ими антител (Immunoglobulin, Ig) класса М (рис. 1). При таком механизме иммунного ответа выработанная защита

недолговременна и не способствует развитию иммунной памяти. Существенным недостатком полисахаридных вакцин является низкая эффективность иммунного ответа у детей до 2 лет, так как В-зависимые антигены трудно распознаваемы незрелой иммунной системой новорожденных и грудных детей.

В результате конъюгации полисахаридов с белком-носителем формируется качественно другой по сравнению с простыми полисахаридными вакцинами иммунный ответ: он становится Т-зависимым (рис. 2). Антигенпрезентирующая клетка распознает полисахаридный антиген, захватывая белок-носитель, одновременно обрабатывая и презентуя его Т-клеткам в составе с молекулами комплекса гистосовместимости. Т клетки, в свою очередь, обеспечивают необходимые процессы

Рис. 1. Т-независимый тип иммунного ответа при использовании полисахаридной вакцины

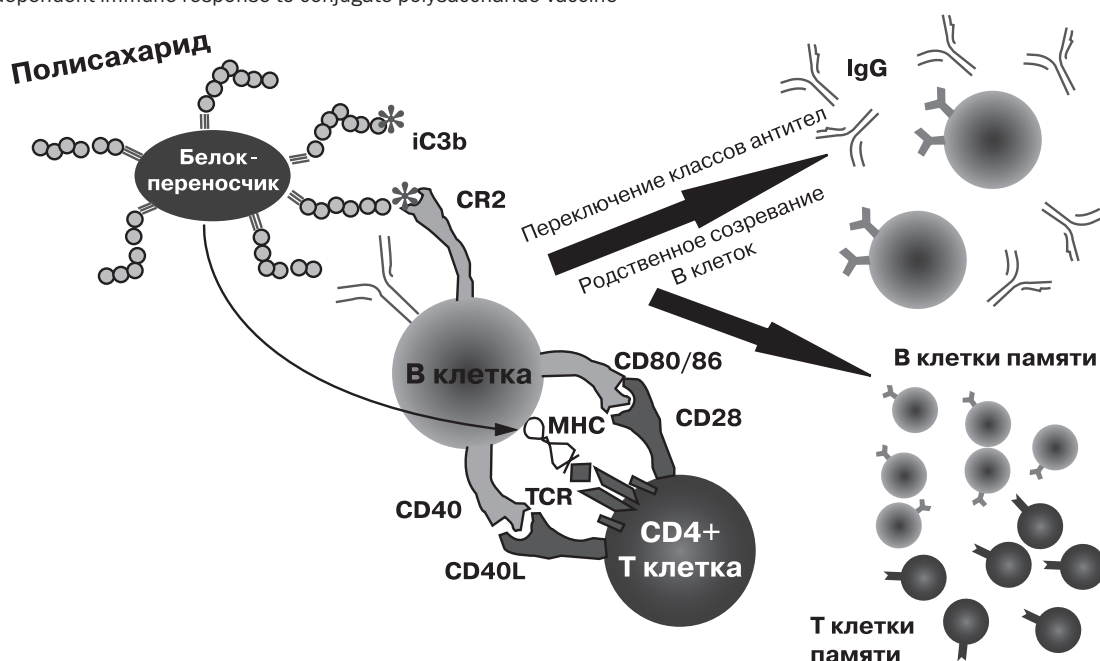
Fig. 1. T-independent immune response to polysaccharide vaccine



Примечание. На рисунке вакцина представлена в виде полисахаридных молекул.
Note. The figure presents the vaccine as polysaccharide molecules.

Рис. 2. Т-зависимый тип иммунного ответа при использовании конъюгированной полисахаридной вакцины

Fig. 2. T-dependent immune response to conjugate polysaccharide vaccine



Примечание. На рисунке вакцина представлена в виде комплекса белка-переносчика с молекулами полисахаридов.

Note. The figure presents the vaccine as a complex of carrier protein with polysaccharide molecules.

для переключения классов антител преимущественно с IgM и IgG₂ на IgG₁ типы, связанные с более высоким уровнем бактерицидной активности сыворотки, а также для родственного созревания и выработки В-клеток памяти. Кроме того, происходит прайминг для последующей ревакцинации, что выражается в очень быстром нарастании титра антител при последующей иммунизации конъюгированной вакциной.

- Пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ23)

Назначение пневмококковой полисахаридной вакцины: профилактика инвазивных форм пневмококковой инфекции, вызванных вакцинными серотипами *S. pneumoniae*, у лиц группы риска.

Состав: содержит очищенные капсульные полисахариды 23 серотипов пневмококков (1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10F, 11F, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Вспомогательные вещества — фенольный буферный раствор в качестве консерванта, натрия хлорид, натрия гидрофосфата дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат и вода для инъекций.

ППВ23 содержит 12 общих с ПКВ13 и 11 дополнительных серотипов.

Возраст возможного начала вакцинации: с 2 лет жизни.

Способ введения: подкожное или внутримышечное (преимущественно) введение в область дельтовидной мышцы плеча.

Пневмококковые конъюгированные вакцины

Назначение пневмококковых конъюгированных вакцин: профилактика пневмококковых заболеваний, включая инвазивные инфекции, пневмонии и средние отиты, вызываемых серотипами *S. pneumoniae*, включенными в состав вакцины.

- Пневмококковая конъюгированная 10-валентная вакцина (ПКВ10)

Состав: содержит полисахариды 10 серотипов пневмококка (1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F), конъю-

гированные с D-протеином нетипируемой *H. influenzae* (серотипы 1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 23F), а также со столбнячным (серотип 18С) и дифтерийным (серотип 19F) анатоксинами в качестве белков-носителей, адсорбированные на фосфате алюминия. Вспомогательные вещества — натрия хлорид и вода для инъекций. Вакцина не содержит консерванта.

Возраст возможного проведения вакцинации: с 6 недель жизни и до 5 лет включительно.

- Пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина (ПКВ13)

Состав: содержит полисахариды 13 серотипов пневмококка (1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F), индивидуально конъюгированных с белком-носителем CRM₁₉₇, адсорбированных на фосфате алюминия. Белковый конъюгат является генно-модифицированной нетоксичной формой дифтерийного анатоксина. Вспомогательные вещества — алюминия фосфат, натрия хлорид, янтарная кислота, полисорбат 80, вода для инъекций. Вакцина не содержит консерванта.

Возраст возможного проведения вакцинации: с 2 месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту (уровень доказательности 1А).

При наличии возможностей (региональные программы, средства родителей) рекомендуется вакцинировать против пневмококковой инфекции всех детей до 72 месяцев жизни. В этом случае вводится ПКВ в соответствии со схемой вакцинации. Кроме того, если ребенок относится к группе высокого риска по развитию пневмококковой инфекции, его следует вакцинировать дополнительно одной дозой ППВ23 не ранее чем через 8 нед, оптимально через 12 мес, после введения ПКВ.

Способ введения: конъюгированные пневмококковые вакцины вводятся внутримышечно. Рекомендуемые места введения — переднебоковая поверхность бедра (*vastus lateralis*) у детей первых двух лет жизни или дельтовидная мышца плеча у детей старше 2 лет и взрослых.

Возможно подкожное введение ПКВ13 пациентам с нарушениями в системе свертывания крови (гемо-

филия, тромбоцитопения, лечение антикоагулянтами). Данные о подкожном введении ПКВ10 отсутствуют.

Взаимозаменяемость вакцин ПКВ10 и ПКВ13 не доказана: при начале первичной иммунизации одной из конъюгированных вакцин рекомендуется закончить схему введением той же вакцины.

ВАКЦИНАЦИЯ

Схемы проведения вакцинации

Вакцинацию против пневмококковых инфекций рекомендуется проводить в качестве универсальной в рамках Национального календаря профилактических прививок РФ по схеме из 2 доз детям в возрасте 2 и 4,5 мес жизни и ревакцинации в 15 мес (согласно Приложению № 1 к приказу МЗ РФ от 21 марта 2014 г. № 125н). Также в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (Приложение № 2 к приказу МЗ РФ от 21 марта 2014 г. № 125н) предусматривается вакцинация против пневмококковой инфекции детей в возрасте от 2 до 5 лет (включительно).

Необходимо соблюдать основные правила организации и проведения иммунопрофилактики (СП 3.3.2342-08). Прививки проводятся в условиях прививочного кабинета. После вакцинации ребенок должен находиться под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики не менее 30 мин.

Схема вакцинации конъюгированными пневмококковыми вакцинами представлена в табл. 2.

Особенности плана вакцинации ПКВ10/ПКВ13 при нарушенной схеме («догоняющая» вакцинация)

1. При нарушении сроков начала вакцинации:

- если вакцинация начата в возрасте 3–12 мес, ребенка прививают по следующей схеме: первичный вакцинальный комплекс³ из 2 доз с интервалом не менее 2 мес между дозами и ревакцинация⁴ на втором году жизни (в 15 мес), но не ранее чем через 4/6 мес (для ПКВ13/ПКВ10 соответственно) после последней дозы первичного вакцинального комплекса;

- если вакцинация начата в возрасте 12–23 мес, то первичный вакцинальный комплекс состоит из одной дозы, ревакцинация проводится не ранее чем через 2 мес от предыдущего введения;
 - если вакцинация начата после 24 мес, при применении ПКВ13 первичный вакцинальный комплекс состоит из одной дозы, ревакцинация в таком случае не требуется. При использовании ПКВ10 проводится двукратная вакцинация с интервалом не менее 2 мес между дозами.
2. При нарушении схемы вакцинации дети, получившие одну дозу на первом году жизни и не завершившие первичный вакцинальный комплекс, продолжают иммунизацию в соответствии с начатой схемой и возрастом обращения:
- возраст обращения (V2) 5–11 мес: вторая доза первичного вакцинального комплекса (V2) вводится не ранее чем через 2 мес от первой дозы. Ревакцинация на втором году жизни (15 мес), но не ранее чем через 4/6 мес (для ПКВ13/ПКВ10 соответственно) от последней дозы первичного вакцинального комплекса;
 - возраст обращения (V2) 12–23 мес: вторая доза первичного вакцинального комплекса (V2) — не ранее чем через 2 мес от первой дозы. Ревакцинация (RV) — не ранее чем через 4/6 мес (для ПКВ13/ПКВ10 соответственно) от последней дозы первичного вакцинального комплекса;
 - возраст обращения старше 24 мес: при использовании ПКВ13 вводится одна ревакцинирующая доза. При применении ПКВ10 вводится вторая доза первичного вакцинального комплекса, ревакцинация проводится не ранее чем через 2 мес от предыдущего введения.
3. При нарушении схемы вакцинации детям, начавшим вакцинацию в возрасте 12–23 мес и получившим только одну дозу (V1), проводится ревакцинация одной дозой не ранее чем через 2 мес от предшествовавшей (V1) дозы.
4. При нарушении схемы вакцинации детям, получившим однократную (V1) вакцинацию в возрасте

Таблица 2. Схема вакцинации конъюгированными пневмококковыми вакцинами

Table 2. Vaccination protocol for conjugate pneumococcal vaccines

Начало вакцинации	ПКВ 10	ПКВ 13
2–6 мес	3-кратно с интервалом не менее 1 мес и ревакцинацией на 2-м году (в 12–15 мес) ¹ , или 2-кратно с интервалом не менее 2 мес и ревакцинацией на 2-м году (15 мес) ²	3-кратно с интервалом не менее 1 мес и ревакцинацией на 2-м году (в 12–15 мес) ¹ , или 2-кратно с интервалом не менее 2 мес и ревакцинацией в 15 мес ²
7–11 мес	2-кратно с интервалом не менее 1 мес и ревакцинацией на 2-м году жизни	2-кратно с интервалом не менее 1 мес и ревакцинацией на 2-м году жизни
12–23 мес	2-кратно с интервалом не менее 2 мес	
2–5 лет	2-кратно с интервалом не менее 2 мес	Однократно
Старше 5 лет	Не применяется	Однократно

¹ Схема трехкратной первичной вакцинации и ревакцинации на втором году жизни должна использоваться при осуществлении индивидуальной иммунизации детей против пневмококковых инфекций, а также при иммунизации недоношенных детей.

² Серия двукратной первичной вакцинации и ревакцинации на втором году жизни (2+1) эффективна при осуществлении массовой вакцинации детей первого года жизни. В рамках рутинной иммунизации Национального календаря профилактических прививок РФ (приказ МЗ РФ № 125н от 21.03.2014) предусмотрена схема 2+1, включающая 2 дозы первичной серии в 2 и 4,5 мес и ревакцинацию в 15 мес жизни.

³ Первичный вакцинальный комплекс (V) — серия из одной или более доз вакцины, предназначенная для запуска (праймирования) первичного иммунного ответа.

⁴ Ревакцинация (RV) — серия из одной или более доз той же вакцины, вводимая после завершения первичного вакцинального комплекса и предназначенная для формирования вторичного иммунного ответа (бустирования).

2–5 лет, ревакцинация ПКВ13 не требуется. При применении ПКВ10 необходимо введение ревакцинирующей дозы не ранее чем через 2 мес.

5. При нарушении схемы вакцинации детям, получившим однократную (V1) вакцинацию ПКВ13 в возрасте старше 5 лет, ревакцинация не требуется.

Особенности вакцинации пневмококковой полисахаридной вакциной

Вакцинация пневмококковой полисахаридной вакциной проводится однократно взрослым и детям из групп риска с 2-летнего возраста. При сохранении повышенного риска ревакцинирующая доза полисахаридной пневмококковой вакцины может вводиться по прошествии не менее 5 лет.

Возможность одновременной вакцинации с другими вакцинами

Пневмококковую вакцину (ПКВ10, ПКВ13, ППВ23) можно вводить детям одновременно (в один день) с любыми вакцинами национального календаря профилактических прививок, кроме вакцины БЦЖ (БЦЖ-М). Вводить вакцины при одновременном применении следует в разные участки тела.

- При одновременном введении пневмококковой конъюгированной вакцины с цельноклеточными коклюшными вакцинами у детей с судорожными расстройствами в анамнезе с целью предупреждения фебрильных судорог возможно назначение жаропонижающих средств в раннем поствакцинальном периоде⁵.

Несмотря на то, что после введения вакцины ПКВ10 наблюдается иммунный ответ на дифтерийный, столбнячный анатоксин и D-протеин *H. influenzae*, иммунизация не заменяет плановую вакцинацию против дифтерии, столбняка и *H. influenzae* тип b.

Вакцинация групп риска

Иммунизация пневмококковыми вакцинами необходима детям любого возраста из групп риска по развитию и тяжелому течению пневмококковых инфекций.

В соответствии с зарубежными и российскими рекомендациями выделяют следующие группы риска по развитию тяжелых форм пневмококковой инфекции:

- с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ, онкологическими заболеваниями, получающие иммуносупрессивную терапию, в том числе глюкокортикостероидами;
- с анатомической/функциональной аспленией;
- с установленным кохлеарным имплантатом или планирующей эту операцию;
- пациенты с подтеканием спинномозговой жидкости;
- с хроническими заболеваниями легких, в т.ч. бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких;
- с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, печени (хронический вирусный гепатит В и С), почек, в том числе с нефротическим синдромом, хронической почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе;

- больные сахарным диабетом;
- пациенты, подлежащие трансплантации или получившие трансплантацию органов, тканей и/или костного мозга.

Для достижения оптимального эффекта вакцинации с учетом особенностей формирования иммунитета детям в возрасте 2–18 лет из групп повышенного риска начинать вакцинацию против пневмококковой инфекции необходимо с ПКВ13, затем рекомендуется введение одной дозы ППВ23 через 12 мес после законченной схемы иммунизации ПКВ⁶. В особых случаях, таких как подготовка к трансплантации и/или иммуносупрессивной терапии, оперативным вмешательствам, допустимый минимальный интервал между ПКВ и ППВ23 может составлять 8 нед.

Согласно мнению экспертов, вакцинации против пневмококковой инфекции подлежат следующие группы детей в возрасте 2–18 лет (уровень доказательности 2B–2C):

- реконвалесценты острого среднего отита, менингита и/или пневмонии, которым рекомендуется однократное введение ПКВ13 через 1 мес после выздоровления (для детей 2–5 лет возможно использование ПКВ10 по 2-дозовой схеме, когда 2 дозы вакцины вводятся с интервалом не менее 8 нед между ними);
- часто болеющие респираторными инфекциями, а также инфицированные микобактериями туберкулеза⁷, которым рекомендуется однократное введение ППВ23 или ПКВ13 (для детей 2–5 лет возможно использование ПКВ10 по двухдозовой схеме, когда 2 дозы вакцины вводятся с интервалом не менее 8 нед между ними);
- с нарушениями иммунологической реактивности в связи с использованием иммуносупрессивной терапии, генетического дефекта, ВИЧ-инфекции или в силу других причин могут иметь сниженный анти-телный ответ на вакцинацию, что может потребовать введения дополнительной дозы вакцины;
- дети организованных коллективов (детские дошкольные организации) закрытых и полужакрытых типов имеют повышенный риск заболеть пневмококковой инфекцией, поэтому рекомендуется вакцинировать их в зависимости от возраста в соответствии со схемами вакцинации.

При **планировании оперативного вмешательства или курса химиотерапии** вакцинацию рекомендуется провести не позднее 2 нед до предполагаемого вмешательства.

Недоношенные дети: рекомендуемая схема иммунизации — 3+1 (три дозы в серии первичной вакцинации начиная с возраста 6 нед с интервалом между введениями не менее 1 мес и однократной ревакцинацией в возрасте 12–15 мес). Для вакцины ПКВ10 срок гестации должен составлять не менее 27 нед. Вакцинация ребенка с тяжелой степенью недоношенности (<27 нед гестации) разрешается ПКВ13 в условиях стационара под наблюдением не менее 48 ч. Дети вакцинируются в соответствии с календарным возрастом.

5 Профилактическое применение парацетамола в качестве жаропонижающего средства может снизить иммунный ответ на введение пневмококковых вакцин.

6 Сравнение эффективности вакцинации, проведенной у взрослых лиц, при различных схемах введения (вакцинация ППВ через 8 нед — 3 года после предшествующей дозы ПКВ) показало, что оптимальная эффективность и иммунный ответ достигаются при увеличении интервала до 12 мес. Это позволяет экспертам сделать вывод о том, что такой интервал с иммунологической точки зрения может быть оправдан (уровень доказательности 2B–2C).

7 Исследования эффективности у пациентов, инфицированных микобактериями туберкулеза, имеются только для ППВ23.

У пациентов после **трансплантации гемопоэтических стволовых клеток** рекомендуется серия иммунизации из 4 доз ПКВ13. Первая серия иммунизации состоит из введения 3 доз вакцины с интервалом 1 мес, причем первая доза вводится с 3-го по 6-й мес после трансплантации. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 мес после третьей дозы.

Рекомендации по вакцинации **ВИЧ-инфицированных** пациентов отличаются по возрасту:

- дети до 2 лет должны получить полный курс иммунизации ПКВ по схеме 3+1;
- если ребенок в возрасте до 24 мес получил неполный график вакцинации ПКВ (2 или менее доз ПКВ10 или ПКВ13 до возраста 24 мес), то в возрасте 2–5 лет необходимо ввести 1 дозу ПКВ13.

Детям с **хроническими воспалительными заболеваниями**, получающим иммуносупрессивную терапию, ПКВ13 вводится в зависимости от возраста по следующим схемам:

- до 2 лет — по схеме 3+1;
- в возрасте 2–5 лет необходима однократная вакцинация ПКВ13, если ребенок в возрасте до 24 мес получил неполный график вакцинации ПКВ (2 или менее доз ПКВ10 или ПКВ13).

Пациентам с **хроническими воспалительными заболеваниями, нуждающимся в иммуносупрессивной терапии**, пневмококковые вакцины следует вводить не позднее чем за 2 нед до начала иммуносупрессивной терапии.

Детям, привитым ПКВ13 и входящим в группу высокого риска, рекомендуется дополнительное введение ППВ23 с интервалом не менее 8 нед, оптимально через 12 мес после окончания схемы иммунизации ПКВ для расширения охвата серотипов. В свою очередь, иммунокомпromетированные пациенты, входящие в группу высокого риска развития пневмококковой инфекции, ранее вакцинированные одной или несколькими дозами ППВ23, должны получить как минимум 1 дозу ПКВ13,

не раньше чем через 1 год после последней дозы ППВ23.

Противопоказания к проведению вакцинации

Противопоказаниями являются:

- выраженные тяжелые системные реакции (анафилактические реакции) на предыдущее введение вакцины;
- гиперчувствительность к любому компоненту вакцины;
- острые инфекционные заболевания или обострение хронического процесса (основного заболевания).

Вакцинацию можно проводить через 1–2 нед после достижения ремиссии или выздоровления от острого инфекционного заболевания. Перенесенная ранее пневмококковая инфекция не является противопоказанием к проведению иммунизации.

Поствакцинальные реакции

Пневмококковые конъюгированные вакцины

Наиболее часто (>20% случаев) в поствакцинальном периоде пневмококковых конъюгированных вакцин ПКВ10 и ПКВ13 возникают такие реакции, как лихорадка, редко превышающая 39 °С, возбудимость, снижение аппетита и расстройство сна (табл. 3), а также местные реакции в виде отека, гиперемии, болезненности, уплотнения в месте введения вакцины.

Значительная доля этих реакций развивается в первые 48 ч после вакцинации и купируется самостоятельно либо с помощью жаропонижающих и антигистаминных препаратов.

У детей старшего возраста при первичной вакцинации ПКВ наблюдается более высокая частота местных реакций, чем у детей первого года жизни. При вакцинации недоношенных младенцев (родившихся в сроке гестации ≤37 нед), включая глубоко недоношенных, родившихся при сроке беременности <28 нед, и детей с экстремально низкой массой тела (≤500 г), характер, частота и выраженность поствакцинальных реакций не отличаются от таковых у доношенных детей.

Таблица 3. Ожидаемая частота нежелательных явлений после иммунизации ПКВ в категориях частоты Совета международных организаций медицинских наук (CIOMS)

Table 3. The expected frequency of adverse events after immunization with PCV in the frequency categories of the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)

Частота нежелательных явлений	ПКВ10	ПКВ13
Очень редко (<1/10 000)	Ангионевротический отек, анафилаксия	-
Редко (≥1/10000, но <1/1000)	Аллергические реакции (например, аллергический дерматит, атопический дерматит, экзема); аллергическая сыпь; гипотонический гипореактивный эпизод	Гипотонический гипореактивный эпизод; реакции повышенной чувствительности, включая отек лица, одышку, бронхоспазм
Нечасто (≥1/1000, но <1/100)	Апноэ у глубоко недоношенных детей (<28 нед беременности); сыпь; реакции в месте инъекции, такие как гематомы, кровоизлияния и уплотнения	Плаксивость, судороги (включая фебрильные), крапивница, покраснение кожи в месте введения или уплотнение/отек более 7,0 см в диаметре
Часто (>1/100 до <1/10)	Реакции в месте инъекции, такие как уплотнение, лихорадка выше 39 °С ректально (возраст <2 лет)	Диарея, рвота, сыпь, температура выше 39 °С; покраснение кожи в месте введения или уплотнение/припухание до 2,5–7,0 см; болезненные ощущения в месте введения вакцины, мешающие движению
Очень часто (>1/10)	Боль, покраснение, отек в месте инъекции, лихорадка >38 °С ректально (возраст <2 лет)	Снижение аппетита, раздражительность, изменения сна, жар, покраснение кожи в месте введения или уплотнение/припухание 2,5–7,0 см (после одной дозы у младенцев и более старших детей 2–5 лет)

При введении первой серии иммунизации ПКВ следует учитывать потенциальный риск апноэ и необходимость дыхательного мониторинга в течение 48–72 ч у глубоко недоношенных детей (рожденных ранее 28 нед беременности), особенно у детей с незрелостью дыхательной системы в анамнезе. Поскольку польза вакцинации для этой группы детей высока, не следует отменять ее или откладывать.

Как и со всеми инъекционными вакцинами, следует всегда быть готовым к оказанию соответствующей медицинской помощи и надзора в случае развития редкой анафилактической реакции после введения вакцины.

Пневмококковая полисахаридная вакцина

При проведении вакцинации пневмококковой полисахаридной вакциной возможно развитие поствакцинальных реакций различной степени выраженности в течение первых 3 сут, среди которых чаще всего отмечаются местные реакции в виде болезненности, покраснения, уплотнения или припухлости в месте инъекции. Очень редко описаны тяжелые местные реакции у лиц, ранее переболевших пневмококковой инфекцией и имеющих вследствие этого высокий уровень специфических антител.

Умеренное повышение температуры тела может сохраняться от нескольких часов до 3 сут после вакцинации. В очень редких случаях возможно развитие других общих реакций — аденопатий, артралгий, сыпи и аллергических реакций (крапивница, отек Квинке, анафилактическая реакция).

Общие принципы вакцинации детей с хроническими заболеваниями

1. Прививки проводят под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики. После вакцинации ребенок должен находиться под наблюдением не менее 30 мин.
2. Вакцинация осуществляется на фоне противоречивой (базисной) терапии, согласованной со специалистом. Прививки проводят через 1–2 нед (в зависимости от патологии) после стабилизации процесса или начала ремиссии.
3. При проведении вакцинации детей с поражением нервной системы, особенно с фебрильными судорогами в анамнезе, также рекомендуется измерение температуры после вакцинации 3–4 раза/сут первые 3 дня, по показаниям назначается жаропонижающее средство.

Общие принципы вакцинации детей с аллергическими заболеваниями

1. Прививки проводят под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики. После вакцинации ребенок должен находиться под наблюдением не менее 30 мин.
2. Необходимо рекомендовать строгое соблюдение диеты с исключением продуктов, на которые ранее отмечались аллергические реакции, продуктов с высокой сенсибилизирующей активностью (шоколад, мед, орехи, рыба, цитрусовые, клубника, продукты с красителями и консервантами), а также строгое поддержание гипоаллергенного быта за 1 нед до вакцинации и в течение 2 нед после нее.
3. Вакцинация выполняется в период ремиссии или через 1–2 нед (в зависимости от патологии) после достижения контроля над заболеванием. Проводится согласованная с врачом-аллергологом базисная терапия аллергического заболевания, которая при

необходимости может быть усилена на 30% в течение 2–3 дней до вакцинации и 1 нед после нее.

4. Назначение антигистаминного препарата 2-го поколения в возрастной дозировке обосновано в день проведения вакцинации и в течение 3–5 дней после нее.
5. Кожное тестирование с аллергенами может быть проведено за 1–1,5 нед до и через 1 мес после вакцинации.
6. Курс аллергенспецифической иммунотерапии можно начинать через 2 нед после вакцинации, и, наоборот, вакцинацию можно выполнить через 2–4 нед после введения очередной дозы аллергена.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Для профилактики детей с функциональной или анатомической асплинией, а также детей после спленэктомии, находящихся на интенсивной химиотерапии или цитозамещающей терапии, используют пенициллин G или V. Кроме того, с целью пассивной иммунизации применяют внутримышечное или внутривенное введение иммуноглобулинов (по показаниям). Их назначают детям с врожденным или приобретенным иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция) или тем из них, кто в течение 1 года перенес две или более серьезные инфекции (бактериemia, менингит, пневмония).

Важнейшим направлением общей профилактики первичных пневмококковых пневмоний являются адекватное лечение острых респираторных инфекций и ведение здорового образа жизни.

МЕРОПРИЯТИЯ В ОЧАГЕ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Госпитализация больного пневмококковой инфекцией осуществляется с учетом общего состояния, клинических и социальных показаний. Больные с клинической картиной менингита или сепсиса в срочном порядке помещаются в инфекционный стационар или специализированные отделения/боксы для круглосуточного наблюдения и лечения. Пациенты с пневмонией, синуситом, острым средним отитом госпитализируются в зависимости от тяжести состояния.

Эпидемиологическое расследование в очаге пневмококковой инфекции направлено на выявление источников возбудителя инфекции и определение круга лиц, подвергшихся риску заражения.

Контактные лица с клиническими проявлениями локальной гнойно-септической инфекции (бронхит, отит, синусит и др.), выявленные при медицинском осмотре в коллективе или по месту жительства заболевшего, направляются на лечение и наблюдение в лечебно-профилактические учреждения по месту жительства или (по клиническим показаниям) госпитализируются в стационары.

Бактериологическое обследование контактных лиц не проводится.

Лицам, отнесенным к группам риска, рекомендуется проведение профилактических прививок.

В детских дошкольных учреждениях и домах ребенка, в группах, включающих детей младше 5 лет, в течение 10 дней с момента изоляции больного пневмококковой инфекцией не рекомендуется ни прием новых или временно отсутствовавших детей, ни перевод детей и персонала в другие группы.

В очаге организуются дезинфекционные мероприятия, как и при других острых бактериальных респираторных заболеваниях.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

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

Н.И. Брико

<http://orcid.org/0000-0002-6446-2744>

Ю.В. Лобзин

<http://orcid.org/0000-0001-9524-7513>

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пневмококковые вакцины: документ по позиции ВОЗ. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 2012. [Pneumococcal vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record (WER)*. 2012;87(14):129–144. (In Russ).] Доступно по: http://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_pneumococcal_2012_RU.pdf. Ссылка активна на 11.03.2018.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Маянский Н.А., и др. Роль *Streptococcus pneumoniae* в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011–2012 гг. // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №5 — С. 6–12. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Mayanskiy NA, et al. Role of *Streptococcus pneumoniae* in the structure of bacterial infections in the children hospitalized to inpatient hospitals in Moscow in 2011–2012. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(5):6–12. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i5.816.
3. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Муравьев А.А., и др. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S.pneumoniae* и *H.influenzae* в этиологии данных заболеваний // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2013. — Т.15. — №4 — С. 246–260. [Kozlov RS, Krechikova OI, Muravyev AA, et al. Incidence of community-acquired pneumonia and acute otitis media in children 0–5 years in Russia and role of *S. pneumoniae* or *H. influenzae* in the etiology of the diseases. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2013;15(4):246–260. (In Russ).]
4. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious D. Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics*. 2010;126(1):186–190. doi: 10.1542/peds.2010-1280.
5. Cohen J, Johnson HL, Deloria-Knoll M, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med*. 2010;7(10):e1000348. doi: 10.1371/journal.pmed.1000348.
6. Russel F, Sanderson C, Temple B, Mulholland K. 2011. *Global review of the distribution of pneumococcal disease by age and region* [Internet]. Review of serotype replacement in the setting of PCV7 use and implications for the PCV10/PCV13 era [cited 2018 Mar 12]. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/6_Russel_review_age_specific_epidemiology_PCV_schedules_session_nov11.pdf.
7. Destefano F, Pfeifer D, Nohynek H. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre- and post-licensure data. *Bull World Health Organ*. 2008;86(5):373–380.
8. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae* [интернет]. Методические рекомендации МР 3.3.1.0027-11. [Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika infektsii, vyzyvaevoi *Streptococcus pneumoniae*. Metodicheskie

М.П. Костинов

<http://orcid.org/0000-0002-5818-9569>

А.В. Рудакова

<https://orcid.org/0000-0003-0442-783X>

В.К. Таточенко

<http://orcid.org/0000-0001-8085-4513>

С.Р. Харит

<http://orcid.org/0000-0002-2371-2460>

М.В. Федосеенко

<http://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

Е.А. Вишнёва

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

Л.Р. Селимзянова

<http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

rekomentatsii MR 3.3.1.0027-11. (In Russ).] Доступно по: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4640. Ссылка активна на 11.03.2018.

9. Сидоренко С.В., Лобзин Ю.В., Харит С.М., и др. Пневмококковая инфекция и возможности ее профилактики — эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России // *Вопросы современной педиатрии*. — 2010. — Т.9. — №1 — С. 62–69. [Sidorenko SV, Lobzin YV, Kharit SM, et al. Pneumococcal infection and modern opportunities of its prophylaxis — epidemiological review of situation in the world and Russia. *Current pediatrics*. 2010;9(1):62–69. (In Russ).]

10. Рекомендации расширенного заседания Совета экспертов на тему «Бремя пневмококковых заболеваний в России» // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009. — Т.8. — №2 — С. 104–108. [Recommendations of extended expert council, calling by Union of pediatricians of Russia: burden of pneumococcal diseases in Russia (Moscow, February 3, 2009). *Current pediatrics*. 2009;8(2):104–108. (In Russ).]

11. Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards KM. *Plotkin's vaccines*. 7th ed. Elsevier; 2017. 1720 p.

12. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения — вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная ЛП 000798-140318. [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya — vaksina pnevmokokkovaya polisakharidnaya kon'yugirovannaya adsorbirovannaya, trinadtsivalentnaya LP 000798-140318. (In Russ).]

13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения — вакцина 10-валентная пневмококковая полисахаридная, конъюгированная с D-протеином нетипируемой *Haemophilus influenzae*, столбнячным и дифтерийным анатоксинами, адсорбированная, тринадцативалентная ЛП 001412-220416. [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya — vaksina 10-valentnaya pnevmokokkovaya polisakharidnaya, kon'yugirovannaya s D-proteinom netipiruemoi *Haemophilus influenzae*, stolbnyachnym i difteriinym anatoksinami, adsorbirovannaya, trinadtsivalentnaya LP 001412-220416. (In Russ).]

14. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения — вакцина пневмококковая, поливалентная, ЛП 003441-020216. [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya — vaksina pnevmokokkovaya, polivalentnaya, LP 003441-020216. (In Russ).]

15. Лазарева М. А., Куличенко Т. В., Алябьева Н. М., и др. Носоглоточное носительство *Streptococcus pneumoniae* у воспитанников детских домов, дошкольных учреждений и неорганизованных детей младше 5 лет // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т.14. — №2 — С. 246–255. [Lazareva MA, Kulichenko TV, Alyab'eva NM, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in orphans, preschool

children and unorganized children under 5 years. *Current pediatrics*. 2015;14(2):246–255. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v14i2.1293.

16. Резолюция заседания общественного координационного совета по пневмококковой инфекции и вакцинации в России // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т.13. — №1 — С. 76–79. [Resolution of the meeting of the public coordination council on pneumococcal infection and vaccination in Russia. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(1):76–79. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v13i1.1522.

17. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Пономаренко О.А., и др. Динамика распространенности серотипов и антибиотикорезистентности носоглоточных пневмококков, выделенных у детей в 2010–2016 гг.: результаты ретроспективного когортного исследования // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т.16. — №5 — С. 413–423. [Mayanskiy NA, Alyabieva NM, Ponomarenko OA, et al. Serotypes and antimicrobial susceptibility of nasopharyngeal pneumococci isolated from children in 2010–2016: a retrospective cohort study. *Current pediatrics*. 2017;16(5):413–423. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v16i5.1806.

18. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;374(9698):1339–1350. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61208-3.

19. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editors. 13th ed. Washington, D.C.: Public Health Foundation; 2015.

20. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(34):944–947. doi: 10.15585/mmwr.mm6434a4.

21. Дрозденко Т.С., Харит С.М., Довгалюк И.Ф. Тактика вакцинации детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т.8. — №4 — С. 60–63. [Drozdenco TS, Kharit SM, Dovgalyuk IF. Vaccination in children with different manifestations of tuberculosis infection. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(4):60–63. (In Russ.)]

В издательстве «ПедиатрЪ» в свет вышла адаптированная для родителей книга из серии «Вакцинация для всех»

Ильина С.В., Намазова-Баранова Л.С, Баранов А.А.
Вакцинация для всех: пособие для родителей.
М.: ПедиатрЪ, 2017



Эта книга для тех, кто хочет знать больше о том, как иммунная система человека защищает его от инфекций, о сходстве и различии иммунного ответа на инфекцию и на прививку, о контроле качества вакцин, о правовых последствиях отказа от прививок (не только в России, но и в других странах).

Перед вакцинацией ребенка его родителей, помимо глобальных вопросов необходимости прививок и их безопасности, волнует множество чисто практических моментов: как готовить ребенка к прививке, как наблюдать после нее, какие прививки нужно сделать перед поездкой в отпуск. В книге можно найти практические советы, как вести себя в случае возникновения у ребенка реакции на прививку, какую реакцию можно считать нормальной, а в каких случаях нужно обращаться за медицинской помощью. Кроме того, в книге содержится информация об инфекционных заболеваниях, предупреждаемых вакцинацией: риск заражения в настоящее время, опасности, связанные с болезнью, сроки и схемы прививок, противопоказания к ним и возможные побочные реакции.

**Если вы хотите знать о прививках больше —
эта книга для вас!**

Е.А. Романова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Е.Ю. Дьяконова¹, А.Ю. Романов⁴,
К.С. Межидов⁵, Ж.И. Дохшукаева¹

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

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

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Энгельсская станция скорой медицинской помощи, Энгельс, Российская Федерация

⁵ Республиканская детская клиническая больница имени Е.П. Глинки, Грозный, Российская Федерация

Иммунохроматографический экспресс-тест для определения антигенов ротавируса и аденовируса в дифференциальной диагностике острых болей в животе у детей на догоспитальном этапе

Контактная информация:

Романова Екатерина Алексеевна, аспирант ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения России, врач-детский хирург хирургического отделения с неотложной и плановой помощью ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-07-90, e-mail: bnmg13@yandex.ru

Статья поступила: 20.04.2018 г., принята к печати: 28.06.2018 г.

Обоснование. Оценка состояния ребенка с острой болью в животе и алгоритм диагностического поиска на догоспитальном этапе определяют дальнейшую маршрутизацию пациента и своевременность оказания медицинской помощи. **Цель исследования** — оценить возможности использования иммунохроматографических экспресс-тестов (ИХА) для определения рота- и аденовирусной инфекции в дифференциальной диагностике абдоминального синдрома у детей на догоспитальном этапе. **Методы.** В ретроспективном когортном исследовании проведен анализ медицинской документации пациентов с сочетанием абдоминального и кишечного синдромов, обратившихся за медицинской помощью в отделение неотложной педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с января 2015 по декабрь 2017 г. **Результаты.** Проанализированы амбулаторные карты 201 пациента в возрасте от 4 мес жизни до 17 лет. У больных с положительным результатом ИХА только в 6% (5/88) случаев отмечались сомнительные или положительные симптомы раздражения брюшины, тогда как при отрицательном экспресс-тесте в консультации хирурга нуждались почти все дети. Частота выявления лейкоцитоза в клиническом анализе крови не различалась у пациентов с различными результатами ИХА. Повышение С-реактивного белка как маркера бактериального воспаления чаще встречалось у пациентов с отрицательным экспресс-тестом. Объем дополнительной диагностической помощи в группе пациентов с отрицательным результатом ИХА был существенно выше, чем у больных с подтвержденным вирусным гастроэнтеритом. Хирургического лечения не потребовалось ни одному ребенку с верифицированным вирусным гастроэнтеритом. В группе с отрицательным результатом ИХА хирургическое лечение было выполнено в 11% (12/113) случаев. **Заключение.** Пациенты с верифицированным вирусным гастроэнтеритом требуют существенно меньше диагностических мероприятий, вероятность острой хирургической патологии у них также минимальная. Применение лабораторных экспресс-тестов на догоспитальном этапе играет важную роль в своевременной постановке диагноза и снижении частоты непрофильной госпитализации.

Ключевые слова: боль в животе у детей, дифференциальная диагностика, дополнительные методы обследования, лабораторные экспресс-тесты.

(Для цитирования: Романова Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Дьяконова Е.Ю., Романов А.Ю., Межидов К.С., Дохшукаева Ж.И. Иммунохроматографический экспресс-тест для определения антигенов ротавируса и аденовируса в дифференциальной диагностике острых болей в животе у детей на догоспитальном этапе. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (3): 212–217. doi: 10.15690/pf.v15i3.1900)

ОБОСНОВАНИЕ

Боль может иметь различную локализацию и причину возникновения, однако самой сложной, с позиции дифференциальной диагностики, является боль в животе [1]. За этой жалобой и у взрослых, и у детей могут стоять как различные соматические (в том числе инфекционные), так и острые хирургические заболевания.

Острая боль в животе является одним из наиболее распространенных симптомов в педиатрической практике [2, 3]. Оценка состояния ребенка с острой болью в животе и алгоритм диагностического поиска на догоспитальном этапе определяют дальнейшую маршрутизацию пациента и своевременность оказания медицинской помощи [4–6].

Несмотря на то, что научно-технический прогресс оснастил клиническую медицину новой диагностической и лечебной аппаратурой в условиях стационара, ключевым моментом догоспитальной диагностики острого живота остается умение сопоставить клинические признаки болезни и заподозрить патологический процесс в брюшной полости [6, 7]. Наиболее частым острым хирургическим заболеванием брюшной полости у детей, дебютирующим острой болью в животе, является острый аппендицит [8]. По данным литературы, частота неправильной диагностики аппендицита колеблется от 28 до 57% для детей старшего возраста и стремится к 100% в младшей возрастной группе [9, 10]. Группу особого риска составляют пациенты до 3 лет жизни. Симптоматика у них нередко нарастает стремительно, ребенок становится беспокойным, отказывается от еды. Острая хирургическая патология при этом часто сопровождается повышением температуры до фебрильных цифр, многократной рвотой, разжижением стула [8, 11]. Маленький ребенок обычно негативно реагирует на осмотр, что затрудняет физикальное обследование. Для выявления таких симптомов, как пассивное напряжение мышц передней брюшной стенки или локальная болезненность в правой подвздошной области, требуется опыт [8].

Для кишечных инфекций наряду с абдоминальным болевым синдромом также характерны лихорадка, рвота, диарея [12, 13]. В случае гастроэнтерита ротавирусной этиологии наряду с высокой температурой тела, вялостью, рвотой, головной болью, т.е. признаками общей интоксикации, к клинической карти-

не присоединяются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта в виде болей в животе и явлений диспепсии. При остром течении заболевания подобная картина проявляется на 1–2-е сут, при подостром — на 2–3-и сут [12].

В последние годы в повседневную практику врача активно внедряется использование экспресс-тестов на основе иммунохроматографического анализа (ИХА) для диагностики различных инфекций и патологических состояний. Преимуществом таких методик является скорость и простота их выполнения, возможность использования непосредственно «у постели больного» (point of care). При этом не требуется никакого специального оборудования: анализ может быть выполнен медицинским персоналом любой квалификации и в любых условиях. Результат экспресс-тестов на основе ИХА фиксируется лишь при визуальной оценке тестовых полосок. Сегодня во многих медицинских учреждениях уже применяются экспресс-тесты для диагностики инфекций мочевыводящих путей, рота- и аденовирусной инфекции, стрептококкового тонзиллита, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, гриппа и др. [14, 15].

Целью нашего исследования было оценить возможность использования иммунохроматографических экспресс-тестов для определения рота- и аденовирусной инфекции в дифференциальной диагностике абдоминального синдрома у детей на догоспитальном этапе.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование.

Ekaterina A. Romanova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1,2,3}, Elena Yu. Dyakonova¹, Aleksey Yu. Romanov⁴, Kazbek S. Mezhdidov⁵, Zharadat I. Dohshukaeva¹

¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Engels emergency medical ward, Engels, Russian Federation

⁵ Republican Children's Clinical Hospital n.a. E.P. Glinka, Grozny, Moscow, Russian Federation

Express Immunochromatographic Detection of Rotavirus and Adenovirus Antigens in Pre-Hospital Differential Diagnosis of Acute Abdominal Pain in Children

Background. The assessment of the condition of a child with acute abdominal pain and a diagnostic search algorithm at the pre-hospital stage determine the further routing of the patient and the timeliness of healthcare delivery. **Objective.** Our aim was to evaluate the possibility of using immunochromatographic rapid tests (ICA) to determine the rota- and adenovirus infection in pre-hospital differential diagnosis of abdominal syndrome in children. **Methods.** In a retrospective cohort study, we analyzed the medical records of patients with a combination of abdominal and intestinal syndromes who applied for medical assistance to the emergency pediatric department of the FSAI "NMRC of Children's Health" of the Ministry of Health of Russia from January 2015 to December 2017. **Results.** Outpatient medical records of 201 patients aged from 4 months to 17 years have been analyzed. In patients with a positive ICA, only 6% (5/88) of cases had doubtful or positive symptoms of peritoneal irritation, whereas in the case of a negative rapid test, almost all children needed a surgeon's consultation. The frequency of leukocytosis detection in a clinical blood test was not different in patients with different results of ICA. The increase in C-reactive protein as a marker of bacterial inflammation was more common in patients with a negative rapid test. The volume of additional diagnostic care in the group of patients with a negative ICA result was significantly higher than in patients with confirmed viral gastroenteritis. None of the children with confirmed viral gastroenteritis required a surgical treatment. In the group with a negative ICA result, surgical treatment was performed in 11% (12/113) cases. **Conclusion.** Patients with confirmed viral gastroenteritis require significantly fewer diagnostic measures; they also have a minimal probability of acute surgical pathology. The use of laboratory rapid tests at the pre-hospital stage plays an important role in the timely diagnosis and the reduction in the frequency of non-specialized hospitalization.

Key words: abdominal pain in children, differential diagnosis, additional examination methods, laboratory rapid tests.

(For citation: Romanova Ekaterina A., Namazova-Baranova Leyla S., Dyakonova Elena Yu., Romanov Aleksey Yu., Mezhdidov Kazbek S., Dohshukaeva Zharadat I. Express Immunochromatographic Detection of Rotavirus and Adenovirus Antigens in Pre-Hospital Differential Diagnosis of Acute Abdominal Pain in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (3): 212–217. doi: 10.15690/pf.v15i3.1900)

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте от 1 мес до 18 лет;
- жалобы на боль в животе;
- жалобы на рвоту и/или диарею;
- проведение иммунохроматографического теста для выявления антигенов рота-, аденовирусов в кале.

Критерии не включения:

- рвота с примесью крови;
- стул с примесью крови;
- отсутствие стула более 3 дней.

Источники данных

Проведен анализ медицинской документации пациентов, обратившихся за медицинской помощью в отделение неотложной педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Для анализа были отобраны медицинские карты амбулаторного больного (учетная форма 025/у-04) и выписные эпикризы пациентов за период с января 2015 по декабрь 2017 г.

Условия проведения

Все дети, медицинская документация которых была проанализирована в исследовании, при обращении осматривались педиатром, у них проводились сбор анамнеза и клинический осмотр. Всем пациентам выполнены исследования крови (клинический анализ), уровня С-реактивного белка, а также иммунохроматографический экспресс-тест для определения антигенов рота- и аденовирусов в кале. Пациентам с повторной рвотой, эксикозом определяли кислотно-основное состояние крови. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости было проведено всем детям с проявлениями боли и/или выраженного беспокойства при пальпации передней брюшной стенки, сомнительными симптомами раздражения брюшины.

Пациенты осматривались также хирургом при невозможности провести адекватную оценку пальпации передней брюшной стенки из-за выраженной негативной реакции ребенка на осмотр и/или сомнительных симптомах раздражения брюшины.

Имунохроматографический экспресс-тест для определения антигенов рота- и аденовирусов в кале (тест «РЭД ротавирус-аденовирус») предназначен для одноэтапного быстрого качественного выявления рота- и/или аденовируса в кале. Определение основано на принципе ИХА. Анализируемый образец жидкого биологического материала абсорбируется поглощающим участком тест-полоски. При наличии в образце рота- и/или аденовируса они вступают в реакцию с нанесенными на стартовую зону специфическими моноклональными антителами против ротавируса и специфическими моноклональными антителами против аденовируса, мечеными окра-

шенными частицами, и продолжают движение с током жидкости. В соответствующих аналитических зонах тест-полоски происходит взаимодействие со специфическими моноклональными антителами против рота- и аденовируса, иммобилизованными на поверхности мембраны, с образованием окрашенных иммунных комплексов [16].

Исходы исследования

Проведен анализ объема потребовавшихся диагностических мероприятий, потребности в госпитализации, а также исходов заболевания у пациентов с различным результатом иммунохроматографического экспресс-теста.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России 18 декабря 2015 г., протокол № 9.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистического анализа Statistica 6,0 корпорации StatSoft Inc. (США). Для описания данных использованы медианы (Me), минимальные и максимальные значения (min-max). Для сравнения долей использовался Z-критерий (Z-score). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании проведен анализ медицинских амбулаторных карт 201 ребенка, из них мальчиков 107/201 (53%). Медиана возраста составила 4,8 года (4 мес – 17 лет). Преобладали пациенты в возрасте от 3 до 7 лет (104/201; 52%), младше трех лет было 48/201 (24%) пациентов, остальные дети были старше 7 лет (49/201; 24%).

У 88/201 (44%) пациентов результат иммунохроматографического экспресс-теста для определения антигенов рота- и аденовирусов был положительным, у остальных 113/201 (56%) — отрицательным. При положительном результате теста с высокой долей вероятности можно было предполагать вирусный гастроэнтерит. При отрицательном результате теста полностью исключить инфекционную природу заболевания было нельзя (в связи чувствительностью теста $< 100\%$).

Мы проанализировали частоту выявления симптомов, не позволяющих исключить острую хирургическую патологию у пациентов с различными результатами ИХА, а также частоту повышения маркеров бактериального воспаления (табл. 1).

У пациентов с положительным результатом иммунохроматографического экспресс-теста только в 6% (5/88) случаев отмечались сомнительные или положительные

Таблица 1. Признаки острого живота у обследованных пациентов в зависимости от результата иммунохроматографического экспресс-теста для определения антигенов рота-/аденовируса на догоспитальном этапе

Table 1. Signs of acute abdomen in the examined patients depending on the results of immunochromatographic rapid test for determination of antigens of rota- / adenovirus at the prehospital stage

Клинические признаки	ИХА+ n=88	ИХА- n=113	p
Положительные или сомнительные симптомы раздражения брюшины (%)	5 (6)	111 (98)	<0,001
Лейкоциты $>15 \times 10^9/\text{л}$, абс. (%)	12 (14)	18 (16)	0,69
С-реактивный белок $>20 \text{ мг/л}$ абс. (%)	6 (7)	21 (19)	0,01

Примечание. ИХА+/- — пациенты с положительным/отрицательным иммунохроматографическим экспресс-тестом.

Note. ИХА+/- — patients with positive/negative immuno-chromatographic express test.

Таблица 2. Объем диагностических мероприятий и хирургической активности у детей с абдоминальным синдромом в зависимости от результата иммунохроматографического экспресс-теста для определения антигенов рота-/аденовируса на догоспитальном этапе

Table 2. The scope and character of diagnostic measures and surgical activities in children with abdominal syndrome depending on the result of immunochromatographic rapid test for determination of antigens of rota- / adenovirus at the prehospital stage

Критерии	ИХА+ n=88	ИХА- n=113	p
Показания для проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости абс. (%)	32 (36)	104 (92)	<0,001
Показания для осмотра хирургом абс. (%)	5 (6)	111 (98)	<0,001
Госпитализация в круглосуточный стационар	20 (23)	42 (37)	<0,01
Потребовалось хирургическое вмешательство (%)	0	12 (11)	<0,001

Примечание. ИХА+/- — пациенты с положительным/отрицательным иммунохроматографическим экспресс-тестом.

Note. ИХА+/- — patients with positive/negative immuno-chromatographic express test.

симптомы раздражения брюшины, тогда как при отрицательном экспресс-тесте в консультации хирурга нуждались почти все дети (табл. 1, 2).

Частота выявления лейкоцитоза в клиническом анализе крови не различалась у пациентов с различным результатом ИХА. Повышение С-реактивного белка как маркера бактериального воспаления чаще встречалось у пациентов с отрицательным экспресс-тестом (см. табл. 1).

Ультразвуковая диагностика потребовалась 36% (32/88) пациентов с вероятным вирусным гастроэнтеритом, при этом исследование было проведено 92% (104/113) больных с отрицательным результатом экспресс-теста (см. табл. 2).

Таким образом, очевидно, что объем дополнительной диагностической помощи в группе пациентов с отрицательным результатом иммунохроматографического теста для определения рота-/аденовируса существенно выше, чем у больных с подтвержденным вирусным гастроэнтеритом.

Хирургического лечения не потребовалось ни одному ребенку с верифицированным вирусным гастроэнтеритом. В группе с отрицательным результатом ИХА хирургическое лечение было выполнено в 11% (12/113) случаев (см. табл. 2).

По результатам клинического осмотра и лабораторно-инструментального обследования на догоспитальном этапе в круглосуточный стационар были госпитализированы 23% (20/88) детей с вирусным гастроэнтеритом и 37% (42/113) пациентов с отрицательным результатом ИХА. Дети с вирусной кишечной инфекцией госпитализировались в связи с умеренным и тяжелым эксикозом, невозможностью проведения адекватной регидратации в амбулаторных условиях; медиана возраста этих пациентов составила 2,3 года (4 мес – 10 лет). Пациенты с сочетанием абдоминального и кишечного синдромов, потребовавшие госпитализации в соматический стационар (n=30), были существенно старше; медиана возраста 7,3 года (2 года – 14 лет, p<0,01); причиной госпитализации являлись обезвоживание, невозможность оказания адекватной помощи дома или необходимость в динамическом наблюдении для полного исключения клинической картины острого живота. Медиана возраста пациентов, госпитализированных в хирургическое отделение (n=12), составила 8,5 года (3 года – 14 лет).

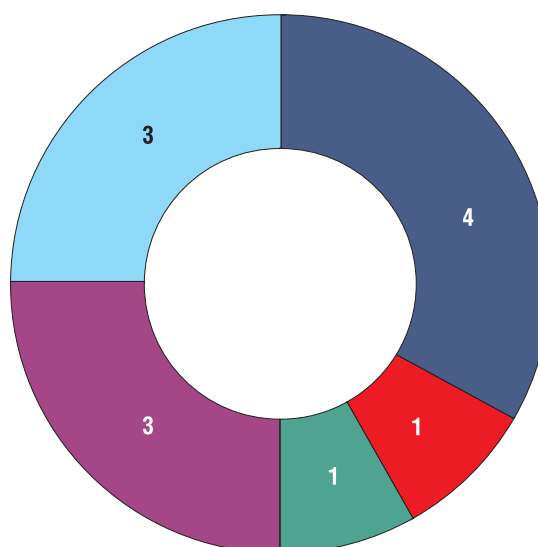
Неосложненная форма аппендицита диагностирована по результатам оперативного лечения у 5/12 пациентов, у остальных больных выявлены различные гнойные осложнения острого аппендицита (рис.). Необходимо отметить, что только 2 пациента с клини-

ческой картиной острого живота обратились в отделение неотложной помощи в первые сутки заболевания; еще 4 ребенка были доставлены в течение 24–72 ч от появления первых симптомов. Шестеро пациентов обратились позднее третьих суток от начала болезни: у всех при оперативном вмешательстве диагностированы осложненные формы воспалительного процесса в червеобразном отростке.

Позднее обращение в наш центр всегда было связано с неадекватной диагностикой на амбулаторном этапе по месту жительства. Из анамнеза всех отсроченно обратившихся детей следовало, что ранее они обращались по поводу боли в животе в службу скорой медицинской помощи и/или в неотложные отделения первичного звена, где острая хирургическая патология исключалась после осмотра врачом-педиатром.

Рис. Нозологический профиль пациентов, перенесших хирургическое вмешательство (n=12)

Fig. Nosological profile of patients who underwent surgery (n=12)



- Флегмонозный аппендицит
- Катаральный аппендицит. Мезаденит
- Пельвиоперитонит. Вторичный аппендицит. Мезаденит
- Гангренозно-перфоративный аппендицит. Периаппендикулярный абсцесс.
- Острый аппендицит с перитонеальным абсцессом. Оментит. Местный перитонит

ОБСУЖДЕНИЕ

Боль в животе, лихорадка, рвота, разжиженный стул являются неспецифическими симптомами различных заболеваний [17]. Своевременная диагностика острой хирургической патологии, прежде всего аппендицита, определяет прогноз болезни и объем лечебно-диагностических мероприятий [18].

Несмотря на известный стандартный алгоритм обследования пациентов с клинической картиной острого живота, предполагающий использование таких рутинных методов, как оценка общего количества лейкоцитов, уровня С-реактивного белка, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, а также современные диагностические возможности компьютерной и магнитно-резонансной томографии, частота неправильной диагностики аппендицита составляет 28–57% для детей старшего возраста и может достигать 100% для детей младше 2 лет, даже в странах с развитым здравоохранением [9, 10]. В нашей когорте пациентов мы также отметили, что половина детей с абдоминальным синдромом, обусловленным острой хирургической патологией, были прооперированы в поздние сроки болезни, у всех развились гнойные осложнения в связи с несвоевременным лечением острого аппендицита.

Как показывает педиатрическая практика, наиболее часто острую хирургическую патологию приходится дифференцировать с острым вирусным гастроэнтеритом. В связи с этим развивающаяся экспресс-диагностика кишечных инфекций «у постели больного» открывает новые возможности для быстрого дифференциально-диагностического поиска. Иммунохроматографические экспресс-тесты для диагностики респираторных и кишечных инфекций, основанные на реакции «антиген-антитело», позволяют за 5–20 мин установить этиологический диагноз [19].

Проведенный нами анализ результатов рутинного использования иммунохроматографического экспресс-теста для определения антигенов ротавируса и аденовируса показал, что пациенты с верифицированным вирусным гастроэнтеритом требуют существенно меньше диагностических мероприятий. Вероятность острой хирургической патологии у них минимальная (в нашем исследовании ни у кого из больных с положительным экспресс-тестом не было необходимости в хирургическом вмешательстве). Можно предположить, что применение иммунохроматографических экспресс-тестов на догоспитальном этапе, в частности при вызове бригады скорой медицинской помощи на дом или в амбулаторных

отделениях неотложной помощи, позволит ускорить дифференциальную диагностику, следовательно, существенно улучшить маршрутизацию таких пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время усовершенствование ведения детей на догоспитальном этапе и внедрение новых методов с целью ранней дифференциальной диагностики абдоминального болевого синдрома остается актуальной задачей. Применение лабораторных экспресс-тестов на догоспитальном этапе играет важную роль в своевременной постановке диагноза и снижении частоты неадекватной госпитализации. При отрицательных результатах иммунохроматографических экспресс-тестов для выявления кишечных инфекций и сомнительной клинической картине острого живота у детей необходимы дополнительные инструментальные методы обследования, консультация хирурга, динамическое наблюдение в стационаре. Применение лабораторных экспресс-тестов улучшает качество оказания медицинской помощи на всех этапах и уменьшает экономические затраты.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B. V., ООО «Астра Зенек Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», «Bionorica», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

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

ORCID

Е.А. Романова

<http://orcid.org/0000-0003-1260-180X>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.Ю. Дьяконова

<http://orcid.org/0000-0002-8563-6002>

А.Ю. Романов

<http://orcid.org/0000-0001-7999-0470>

Ж.И. Дохшукаева

<https://orcid.org/0000-0002-5182-7847>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. pediatrics.ubc.ca [Internet]. Approach to pediatric abdominal pain [cited 2018 May 21]. Available from: <http://learn.pediatrics.ubc.ca/body-systems/gastrointestinal/approach-to-pediatric-abdominal-pain/>.
2. Тепаев Р.Ф., Обедин А.Н. Синдром боли у детей: диагностика и лечение // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т.11. — №6 — С. 86–91. [Tepaev RF, Obedin AN. Pain syndrome in children: diagnostics and treatment (with commentary by R.F. Tepaev). *Pediatric pharmacology*. 2014;11(6):86–91. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i6.1222.
3. Кривошапкин А.Л. Физиология боли [интернет]. [Krivoschapkin AL. *Fiziologiya boli*. (In Russ).] Доступно по: <http://www.painstudy.ru/matls/review/fizio.htm>. Ссылка активна на 11.03.2018.
4. Goos M, Schubach F, Seifert G, Boeker M. Validation of undergraduate medical student script concordance test (SCT) scores on the clinical assessment of the acute abdomen. *BMC Surg*. 2016;16(1):57. doi: 10.1186/s12893-016-0173-y.
5. Elstein AS. Thinking about diagnostic thinking: a 30-year perspective. *Adv Health Sci Educ Theory Pract*. 2009;14 Suppl 1:7–18. doi: 10.1007/s10459-009-9184-0.
6. WFME. *World federation for medical education: global standards for quality improvement the 2015 revision*. Copenhagen, Denmark: Ferney-Voltaire (France); 2015.
7. Феськов А.Э. Дифференциальная диагностика хирургической абдоминальной патологии на догоспитальном этапе // *Медицина неотложных состояний*. — 2006. — №6. [Fes'kov AE. Differentsial'naya diagnostika khirurgicheskoi abdominal'noi patologii na dogospital'nom etape. *Emergency medicine*. 2006;(6). (In Russ).] Доступно по: <http://www.mif-ua.com/archive/article/1122>. Ссылка активна на 11.03.2018.
8. Инвагинация кишечника у детей. Клинические рекомендации. — М.; 2016. [Invasinatsiya kishechnika u detei. *Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow; 2016. (In Russ).]

9. Singh M, Kadian YS, Rattan KN, Jangra B. Complicated appendicitis: analysis of risk factors in children. *Afr J Paediatr Surg*. 2014;11(2):109–113. doi: 10.4103/0189-6725.132796.
10. Разумовский А.Ю., Дронов А.Ф., Смирнов А.Н., Голованев М.Г. Острый аппендицит у детей // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2013. — Т.3. — №4 — С. 125–132. [Razumovsky AY, Dronov AF, Smirnov AN, Golovanev MG. Acute appendicitis in children. *Rossiiskii vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2013;3(4):125–132. (In Russ).]
11. Mohammad S, Di Lorenzo C, Youssef NN, et al. Assessment of abdominal pain through global outcomes and recent FDA recommendations in children: are we ready for change? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(1):46–50. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a20764.
12. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции у детей. — М.: 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vaktsinoprofilaktike rotavirusnoi infektsii u detei. Moscow; 2015. (In Russ).]
13. Сенаторова А.С., Осипенко Е.В., Ермолаев М.Н. Дифференциальная диагностика болей в животе в практике педиатра // *Детский доктор*. — 2009. — №1 — С. 29–40. [Senatorova AS, Osipenko EV, Ermolaev MN. Differentsial'naya diagnostika bolei v zhivote v praktike peditra. *Detskii doktor*. 2009;(1):29–40. (In Russ).]
14. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа. — М.: 2016. [Metodicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu grippa. Moscow; 2016. (In Russ).]
15. Шапошникова Н.Ф., Петренко Л.А., Бразжник Л.М. Инфекции мочевой системы у детей и подростков. Учебно-методическое пособие [интернет]. — Волгоград; 2006. [Shaposhnikova NF, Petrenko LA, Brazhnik LM. *Infektsii mochevoi sistemy u detei i podrostkov. Uchebno-metodicheskoe posobie*. Volgograd; 2006. (In Russ).] Доступно по: http://www.volgmed.ru/uploads/files/201012/1426_infekcii_mochevoj_sistemy_u_detey_i_podrostkov_n_f_shaposhnikova_l_a_petrenko_l_m_brazhnik_metodicheskie_rekomendacii_dlya_vrachej-pediatrov.pdf. Ссылка активна на 11.03.2018.
16. «РЭД ротавирус-аденовирус» [интернет]. Тест иммунохроматографический для совместного выявления аденовируса и ротавируса в кале [доступ от 21.05.2018]. [«RED rotavirus-adenovirus». Test immunokhromatograficheskij dlya sovmestnogo vyyavleniya adenovirusa i rotavirusa v kale. (In Russ).] Доступ по ссылке <http://medicaltest.ru/instructions/Ротавирус-Аденовирус.pdf>.
17. Cappendijk VC, Hazebroek FW. The impact of diagnostic delay on the course of acute appendicitis. *Arch Dis Child*. 2000;83(1):64–66. doi: 10.1136/ad.83.1.64.
18. Nance ML, Adamson WT, Hedrick HL. Appendicitis in the young child: a continuing diagnostic challenge. *Pediatr Emerg Care*. 2000;16(3):160–162. doi: 10.1097/00006565-200006000-00005.
19. Prodhom G, Bille J. [Use of POCT (point of care tests) in the diagnosis of infectious diseases. *Rev Med Suisse*. 2008;4(152):908–913. (In French).]

Аллергология и иммунология.

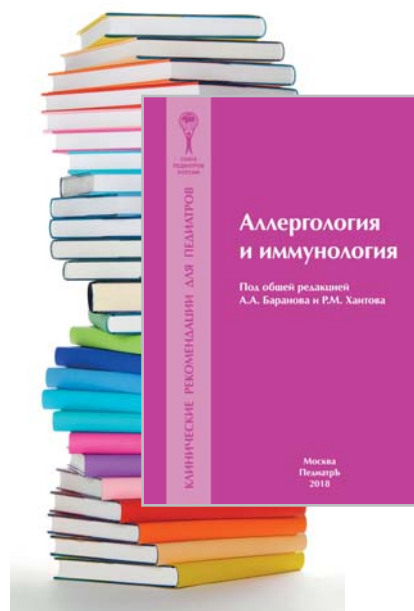
Клинические рекомендации для педиатров

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

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

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

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



С.Н. Аверьянов¹, В.Г. Амчеславский¹, В.Г. Багаев¹, Р.Ф. Тепаев²¹ Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии, Москва, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Определение скорости клубочковой фильтрации у детей: история и современные подходы

Контактная информация:

Аверьянов Семён Николаевич, врач анестезиолог-реаниматолог НИИ НДХиТ

Адрес: 119180, Москва, ул. Большая Полянка, д. 22, тел.: +7 (903) 264-67-08, e-mail: loadman@yandex.ru

Статья поступила: 15.05.2018 г., принята к печати: 28.06.2018 г.

Измерение скорости клубочковой фильтрации у детей необходимо для определения тактики интенсивной терапии. В статье представлен обзор различных методов оценки скорости клубочковой фильтрации у детей при почечном повреждении. Выявлены основные недостатки креатинина как маркера для измерения скорости клубочковой фильтрации, а также особенности лабораторных методов его определения.

Ключевые слова: дети, острое почечное повреждение, функция почек, скорость клубочковой фильтрации, креатинин, интенсивная терапия.

(Для цитирования: Аверьянов С.Н., Амчеславский В.Г., Багаев В.Г., Тепаев Р.Ф. Определение скорости клубочковой фильтрации у детей: история и современные подходы. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (3): 218–223. doi: 10.15690/pf.v15i3.1901)

ВВЕДЕНИЕ

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — это объем плазмы крови, прошедший через почечный клубочек за единицу времени и очищенный от конкретного вещества [1]. Ее вычисление остается существенно важным для оценки функции почек у детей и взрослых [2]. Определение СКФ является «золотым стандартом» диагностики острого и хронического почечного повреждения [3, 4]. Снижение СКФ требует коррекции режима дозирования большинства препаратов, используемых в отделении интенсивной терапии [5]. Однако измерение СКФ часто проводится с ошибками [6], так как не все методы или формулы с достаточной точностью воспроизводят необходимые измерения и вычисления [7, 8]. Поэтому важно определить наиболее достоверные методы оценки и область применения той или иной формулы расчета СКФ, исключая их неправильное при-
ложение.

МАРКЕРЫ ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ СКФ

Все маркеры для измерения СКФ можно подразделить на две основные группы — эндогенные и экзогенные. К экзогенным маркерам относятся инулин, йогексол, йоталамат и некоторые радионуклиды хрома и технеция, к эндогенным — креатинин и цистатин С. Считается, что идеальным маркером СКФ является тот, который фильтруется через клубочек на 100%, не реабсорбируется и не секретируется в проксимальных или дистальных отделах нефрона [2]. Лабораторным «золотым стандартом» экзогенного маркера для оценки СКФ на сегодняшний день является инулин, так как он целиком соответствует вышеуказанным требованиям [2]. Однако в клинической практике инулин не применим, используется только в экспериментальных моделях ввиду своей дороговизны и отсутствия стандартизированного метода измерения его концентрации в моче и плазме [1]. Иные экзогенные маркеры также обладают высокой

Semen N. Averyanov¹, Valerij G. Amcheslavskiy¹, Vladimir G. Bagaev¹, Rustem F. Tepaev²¹ Clinical and Research Institute of Emergency Children's Surgery and Trauma, Moscow, Russian Federation² Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Choosing the Optimal Method for Measuring Glomerular Filtration Rate in Pediatric Intensive Unit

The measurement of glomerular filtration rate (GFR) in intensive care unit patients is strategically important and determines the further treatment tactics. The article provides a literature review on choosing the various methods for assessing the glomerular filtration rate in children with kidney injury. We identified the main limitations of creatinine as a marker for measuring GFR; the features of laboratory methods for creatinine determination were detected.

Key words: child, acute kidney injury, kidney function tests, glomerular filtration rate, creatinine, critical care.

(For citation: Averyanov Semen N., Amcheslavskiy Valerij G., Bagaev Vladimir G., Tepaev Rustem F. The Choosing of the Optimal Method for Measuring Glomerular Filtration Rate in Pediatric Intensive Unit. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (3): 218–223. doi: 10.15690/pf.v15i3.1901)

точностью в определении СКФ [1, 9], однако и они не нашли применения в клинической практике. Использование для расчета СКФ цистатина С — эндогенного, более точного маркера по отношению к креатинину [10, 11], существенно ограничено по причине относительно высокой стоимости его определения [12]. Таким образом, на сегодняшний день наиболее часто учитываемым эндогенным маркером измерения СКФ как у детей, так и у взрослых остается креатинин [13].

Креатинин представляет собой молекулу, которая образуется в результате реакций дефосфолирования в мышцах из креатина/креатинфосфата и практически полностью проходит через почечный фильтр без реабсорбции [14]. На концентрацию креатинина в сыворотке крови влияют общий объем поперечнополосатой мышечной ткани, функция печени, общий метаболизм в организме, а также диета [10, 13, 15, 16]. При рождении у детей (в особенности у недоношенных) первоначальная концентрация креатинина обусловлена не столько собственной продукцией, сколько объемами, накопленными в пренатальном периоде при передаче от матери к плоду через плаценту [17]. Пик концентрации сывороточного креатинина определяется на 5–6-е сут жизни с последующим постепенным снижением [18, 19]. Более того, у новорожденных может сохраняться канальцевая резорбция креатинина, чего не прослеживается у детей старшего возраста [20], что также влияет на показатели СКФ [17]. Вышеуказанные особенности циркуляции креатинина в сыворотке крови затрудняют измерение СКФ по креатинину у детей младше одного месяца жизни [17].

В то же время независимо от возраста уровень креатинина в сыворотке крови и моче как маркер определения истинной СКФ имеет серьезные ограничения. Так, например, известно, что уровень канальцевой секреции креатинина снижают такие препараты, как циметидин, фенофибрат, и, наоборот, к ложному его повышению без снижения СКФ приводят дексаметазон и азасетрон [14]. Может происходить диаметрально противоположная ситуация со снижением креатинина плазмы и понижением истинной СКФ в результате уменьшения продукции креатинина (сепсис, печеночная недостаточность, потеря мышечной массы) [14]. У пациентов в критическом состоянии на концентрацию креатинина также оказывает влияние нагрузка жидкостью — гиперволемия, наблюдаемая при массивной инфузионной терапии в условиях отделений реанимации [14]. В норме креатинин частично секреторируется в канальцах нефрона, его уровень может увеличиваться до 60% у больных острой почечной недостаточностью, что может повышать его концентрацию в моче [2, 15].

В настоящее время нет единого мнения по срокам повышения креатинина сыворотки крови относительно снижения СКФ. Некоторые исследователи [21, 22], ссылаясь на статью М. Moran и соавт. [23] либо утверждая самолично [14], предполагают, что концентрация креатинина в плазме крови может увеличиваться только через 24–48 ч после снижения СКФ, отставая от истинной скорости клубочковой фильтрации. К сожалению, изучение связи динамики уровня креатинина и значений СКФ в работе проведено на малой выборке, что заставляет сомневаться в достоверности полученных данных [23]. В дополнение к этому необходимо отметить, что почки имеют определенные компенсаторные механизмы, препятствующие снижению СКФ при потере не более 50% нефронов [24]. При этом важно учитывать, что не всегда поражение почек происходит одномоментно. Оно может продолжаться несколько часов, суток и даже в течение

многих лет, постепенно истощая компенсаторные возможности почек. В случае острого почечного повреждения требуется стационарное (steady state) состояние пациента для наибольшей достоверности определения СКФ на основе значений креатинина [14]. Также существует явная зависимость между скоростью повышения концентрации креатинина в крови и базовой функцией почек. Так, в исследовании P. Slort и соавт. было продемонстрировано, что у пациентов со сниженной базовой функцией почек (СКФ 50 мл/мин/1,73 м²) при резком (на 75%) снижении СКФ темп роста концентрации сывороточного креатинина был заметно ниже по сравнению с нормальной базовой функцией почек (СКФ 100 мл/мин/1,73 м²) [25].

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КРЕАТИНИНА

Тема определения креатинина редко поднимается в клинической практике, однако без этих знаний невозможно будет объяснить устаревание и неточность многих формул. Еще в 1886 г. Макс Яффе описал реакцию креатинина с пикриновой кислотой с образованием красно-желтого осадка в щелочной среде. Несмотря на то, что в работе не описывается аналитическая способность этой реакции в подсчете креатинина, она очень быстро приобрела свою популярность и спустя более 130 лет не утратила своей актуальности и значимости [26]. Однако пикриновая кислота оказалась способна также реагировать с другими веществами в моче или сыворотке крови. Эти вещества стали называться псевдохромогенами, и особую роль среди них играют глюкоза и белки [13]. Пикриновая кислота, реагируя с ними, ложно завышала содержание креатинина. Были разработаны специальные методы депротеинизации сыворотки крови, которые впоследствии стали называться компенсированным методом Яффе. Производителями анализаторов была введена «протеиновая ошибка»: при использовании компенсированной реакции Яффе предполагалось уменьшить конечный результат на 27; 18; 26,5 мкмоль/л и т.д. в зависимости от используемой установки и реактивов [27, 28].

Впоследствии одним из основных способов оценки содержания креатинина стал ферментативный (энзиматический) метод с использованием креатинкиназы и дезаминазы [29, 30]. Он считается более точным по сравнению с другими методами, так как минимально взаимодействует с псевдохромогенами и предположительно дает более точную оценку уровня креатинина [13, 31]. Однако сравнительно высокая стоимость энзиматического метода не делает его популярным и затрудняет внедрение в повседневную лабораторную практику. Стоит упомянуть, что в 2006 г. Лабораторная рабочая группа Национальной образовательной программы по болезням почек (National Kidney Disease Education Program, NKDEP; США) разработала план всемирной стандартизации и повышения точности определения концентрации креатинина. Последовало утверждение, что самый точный метод основывается на масс-спектрометрии (ID-GC/MS), поэтому основные методы (энзиматический и компенсированный Яффе) были стандартизированы под него, а остальные было предложено исключить из принятых способов определения креатинина [32].

МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ СКФ НА ОСНОВЕ КРЕАТИНИНА

Важно отметить, что все существующие методы вычисления СКФ основаны на расчетных формулах. Однако, в то время как расчетная СКФ основана на данных антропо-

метрии и концентрации креатинина сыворотки крови, измеренная СКФ имеет в своей основе иные расчетные формулы и требует дополнительных измерений диуреза, площади поверхности тела и креатинина мочи.

Таким образом, в настоящий момент выделяют два обособленных метода определения клубочковой фильтрации по уровню креатинина:

- измеренная СКФ (иСКФ);
- расчетная СКФ (рСКФ).

Определение СКФ по клиренсу креатинина, или проба Реберга–Тареева (в зарубежной практике этот эпоним не распространен, однако используется алгоритм данной пробы), было предложено еще в начале XX века датским физиологом Паулем Ребергом (Poul Rehberg), в частности измерение экзогенного креатинина, и с успехом модифицировано Евгением Тареевым спустя 10 лет относительно измерения эндогенного креатинина [33]. Существуют два основных способа проведения этой пробы. Первый предполагает сбор мочи в виде двухчасовых порций, затем исходя из минутного диуреза и концентрации креатинина в моче и сыворотки крови получают два значения СКФ, из которых выводится среднее значение. Второй способ основан на определении клиренса креатинина с учетом величины суточного диуреза [33]. В обоих случаях определение креатинина сыворотки крови проводится натощак, перед началом сбора мочи, так как Тареев предположил, что уровень эндогенного креатинина практически не изменяется в течение суток [33]. Альтернативный способ проведения пробы Реберга–Тареева заключается в однократном часовом сборе мочи у пациента и определении и концентрации креатинина сыворотки крови в конце забора мочи. Расчет СКФ в этом случае проводится по формуле [34]:

$$\text{СКФ} = \text{Cr}_u (\text{мг/дл}) \times V (\text{мл}) \times 1,73 / \text{Cr}_s (\text{мг/дл}) \times \text{время сбора мочи (мин)} \times \text{ППТ},$$

где Cr_u — концентрация креатинина в моче, V — объем мочи, Cr_s — концентрация креатинина в сыворотке крови, ППТ — площадь поверхности тела.

Важно отметить, что сбор мочи в течение 24 ч у пациентов с острым почечным повреждением (ОПП) показал свою явную неинформативность в связи с нерегулярным диурезом и трудностью сбора мочи (даже при условии контроля [35]). Более того, данные, полученные при помощи иСКФ, могут ложно преувеличивать истинную СКФ в случае ОПП [6]. В проведенном исследовании было показано, что ошибка для иСКФ достигала 103% по сравнению с истинной СКФ [6]. При этом использование различных формул для рСКФ оказалось более точным методом, чем применение пробы Реберга–Тареева [6]. В крупном систематическом обзоре было продемонстрировано, что клиренс креатинина не способен с большой точностью измерять СКФ: сильная рекомендация по GRADE, показатель «среднего смещения» (mean bias) в сравнении с инулином составил 25%, (ДИ 95%) [36]. Все эти данные ставят под сомнение использование иСКФ для оценки функции почек у пациентов любого возраста в отделении интенсивной терапии. Проба Реберга–Тареева в мире не применяется и представляет интерес лишь в историческом аспекте, тем не менее ее до сих пор используют в нашей стране в клинической практике [37–39].

Расчетная СКФ

Существует ряд условных исторических этапов создания расчетных формул. Однако, важно отметить, что все формулы изначально были разработаны для диагностики хронической болезни почек. Впоследствии они были приняты научным сообществом для диагностики ОПП.

Этап I. Первым, кто попытался вывести расчетную формулу для определения СКФ у детей, был G. Schwartz (1976 г.). В исследовании, выполненном с участием 186 пациентов с хронической болезнью почек в возрасте от 6 мес до 20 лет, ученый измерял клиренс креатинина при помощи пробы Реберга с последующим математическим выведением формулы [40]. В результате была выявлена сильная корреляция между величиной СКФ и соотношением показателя роста к креатинину плазмы. Таким образом, был выведен постоянный коэффициент 0,55, отражающий взаимосвязь между экскрецией креатинина мочи и ростом. В том же году другие ученые — R. Counahan и T. Barratt — на основе иСКФ вывели независимо от предыдущего исследования собственную формулу, повторяя выводы о зависимости величины СКФ и соотношения рост/креатинин плазмы [41]. Однако, в их исследовании постоянный коэффициент был равен 0,43. Необходимость изменения коэффициента 0,55 на 0,43 авторы объясняли тем, что у G. Schwartz, в отличие от них, не измерялась истинная СКФ, а в качестве контрольной оценки использовалось нестандартизованное измерение клиренса инулина. Следует отметить, что ошибка при измерении СКФ, скорректированной к площади поверхности тела, от креатинина плазмы в последнем исследовании была достаточно велика — 95% ДИ 0,52–1,9 [41]. В дальнейшем G. Schwartz (1984 г.) в нескольких своих исследованиях пересмотрел данные по разным возрастным группам и ввел дополнительные корректирующие коэффициенты [42]. Ниже представлены формулы для определения расчетной СКФ, используемые в настоящее время:

- по G. Schwartz:

$$\text{рСКФ (мл/мин)} = k \times L (\text{см}) / \text{PCr (мг/дл)},$$

где k — возрастной коэффициент пересчета (для доношенных новорожденных составляет 0,45, для недоношенных — 0,35, для детей в возрасте 2–12 лет и девочек старше 12 лет — 0,55, для мальчиков старше 12 лет — 0,7), L — рост, PCr — концентрация креатинина в плазме крови;

- по R. Counahan и T. Barratt:

$$\text{рСКФ (мл/мин)} = 0,43 \times L (\text{см}) / \text{PCr (мг/дл)},$$

где L — рост, PCr — концентрация креатинина плазмы крови.

Этап II. С годами разные авторы пытались создать свои оригинальные формулы, однако самыми популярными оставались формулы Schwartz, Counahan и Barratt, а также Leger [43, 44]. В основном это связано с тем, что первые две формулы были включены в международный проект «Инициатива качества лечения заболеваний почек» (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, K/DOQI) [45], а формула Leger показала высокую корреляцию ($r=0,83$) с истинной СКФ [44]. СКФ по Leger вычисляется следующим образом:

$$\text{рСКФ (мл/мин)} = [56,7 \times M (\text{кг}) + 0,142 \times L^2 (\text{см}^2)] / \text{PCr (мкмоль/л)},$$

где M — масса тела, L — рост, PCr — концентрация креатинина в плазме крови.

Расчет СКФ по любой из указанных формул даже при высокой корреляции с истинной клубочковой фильтрацией не исключал одной общей проблемы: лабораторный способ определения креатинина не был стандартизован по масс-спектрометрии, поэтому ошибка в измерениях могла достигать 20% [7]. Более того, для определения концентрации креатинина использовался недостаточно точный компенсированный метод Яффе, что дополнительно повышало степень ошибки.

Этап III. На основании результатов исследования с участием детей в возрасте 1 года – 16 лет со средней степенью тяжести хронической почечной недостаточно-

сти и определения концентрации креатинина на ферментативном масс-спектрометрически «прослеживаемом» методе [8] была предложена «прикроватная» формула Schwartz (2009 г.) с новым постоянным коэффициентом 0,413. Кроме того, была предложена и абсолютная новая формула (CKiD Cr - Cys-C), учитывавшая значения концентрации цистатина С и азота мочевины крови в дополнение к креатинину. При этом признавалось, что старая формула Schwartz завышает полученную СКФ и потому нуждается в корректировке [6, 28]. По результатам исследований были представлены новые расчетные формулы определения СКФ:

1) «прикроватная» формула Schwartz:

$$\text{pСКФ (мл/мин)} = 0,413 \times L (\text{см}) / \text{PCr (мг/дл)},$$

где L — рост, PCr — концентрация креатинина в плазме крови;

2) CKiD Cr - Cys-C:

$$\begin{aligned} \text{pСКФ (мл/мин)} = & 39,1 \times [\text{рост (м)} / \text{SCr (мг/дл)}]^{0,516} \times \\ & \times [1,8 / \text{цистатин С (мг/л)}]^{0,294} \times \\ & \times [30 / \text{BUN (мг/дл)}]^{0,169} \times [1,099] \text{ мальчики} \times \\ & \times [\text{рост (м)} / 1,4] \text{ 0,188,} \end{aligned}$$

где SCr — концентрация креатинина в сыворотке крови, BUN — азот мочевины крови.

Этап IV. В 2012 г. «прикроватная» формула Schwartz была дополнительно модифицирована. V. De Souza и соавт. подвергли сомнению возможность наличия унифицированного коэффициента (0,413). В ходе проведенного исследования, включавшего 360 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет, была выделена группа (девочки всех возрастов и мальчики ≤ 12 лет), у которых значения СКФ рассчитывались более точно при использовании коэффициента 0,368, тогда как коэффициент 0,413 был сохранен для мальчиков старше 12 лет. Формула Schwartz (2009) в модификации V. De Souza и соавт. (2012) обрела название Schwartz–Lyon [46]. В 2012 г. бельгийский ученый Н. Pottel предложил свой вариант формулы расчета СКФ, проведя популяционное исследование значений концентрации креатинина в плазме крови (Q) и вычислив среднее популяционное значение СКФ (107,3 мл/мин/1,73 м² для здоровых детей старше 2 лет) [47]. При этом Q мог быть как рост-зависимым параметром, так и рост-независимым. В дальнейшем именно рост-зависимая формула ($Q = 0,0035 \times L_{\text{см}}$) продемонстрировала более точные результаты расчета СКФ по сравнению с остальными формулами в группах пациентов с лишним весом старше 14 лет, СКФ которых превышает 90 мл/мин/1,73 м² [48]. Расчетные формулы определения СКФ представлены ниже:

1) Н. Pottel и соавт. (рост-зависимая):

$$\text{pСКФ (мл/мин)} = 107,3 / (\text{Scr (мг/дл)} / Q),$$

где Q = $0,0035 \times L (\text{см})$, L — рост, PCr — концентрация креатинина в плазме крови;

2) Schwartz–Lyon:

$$\text{pСКФ (мл/мин)} = 0,368 \times L (\text{см}) / \text{PCr (мг/дл)}$$

для девочек всех возрастов и мальчиков ≤ 12 лет;

$$\text{pСКФ (мл/мин)} = 0,413 \times L (\text{см}) / \text{PCr (мг/дл)}$$

для мальчиков >12 лет,

где L — рост, PCr — концентрация креатинина в плазме крови.

С 2009 г. в расчетных формулах учитывались значения концентрации креатинина сыворотки крови, определенные энзиматическим способом, что уменьшило степень ошибки при измерениях, но повысило стоимость исследования. При этом компенсированный метод Яффе, стандартизированный по масс-спектрометрии, может не уступать в точности энзиматическому методу, имея меньшую стоимость исследования [49]. Сегодня на

российском рынке можно заплатить 280 руб. за 100 мл реактивов для компенсированного метода Яффе против 6500 руб. за 100 мл реактивов для энзиматического метода. Необходимо отметить, что в исследовании, на основании результатов которых были предложены приведенные выше формулы расчета СКФ, не включали детей в возрасте от 1 мес до 2 лет. В данной возрастной группе возможно использование формулы Pottel по экспоненте или Flanders Metadata [47, 50]:

1) Н. Pottel и соавт. (по экспоненте):

$$\text{pСКФ (мл/мин)} = 107,3 / \text{SCr (мг/дл)} / Q,$$

где Q = $0,0270 \times \text{возраст} \times 0,2329$;

2) Flanders Metadata:

$$\begin{aligned} \text{pСКФ (мл/мин)} = & (0,0414 \times \text{возраст (год)} + \\ & + 0,3018 \times L (\text{см}) / \text{PCr (мг/дл)}), \end{aligned}$$

где L — рост, PCr — концентрация креатинина в плазме крови.

Многие специалисты, как отечественные, так и зарубежные, до сих пор используют первую, немодифицированную формулу Schwartz (1976 г.) и/или формулу Counahan и Barratt (1976 г.) в диагностике ОПП, не зная или не принимая в расчет информацию об их неточности и неактуальности [40, 51–54]. Это может привести к ошибочной диагностике ОПП по критериям pRIFLE [55] или неадекватному дозированию препаратов у пациентов со сниженной СКФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение концентрации креатинина как субстанции для измерения СКФ имеет ряд недостатков. Так, для сохранения диагностической ценности данного маркера следует учитывать ряд ограничений: метод определения креатинина должен быть стандартизирован по масс-спектрометрии, метод Яффе в связи с высокой вероятностью ошибки должен быть исключен из применения и заменен ферментативным методом или компенсированным методом Яффе. Расчет иСКФ необходимо ограничить у пациентов детского и подросткового возраста в критическом состоянии (в том числе при ОПП) в связи с ее недостоверностью и ложной информативностью. Формулы Schwartz (1976 г.) и Counahan и Barratt (1976 г.) не следует применять для измерения СКФ. Вместо них целесообразно использовать «прикроватную» формулу Schwartz (2009 г.), уравнение Schwartz–Lyon (2012 г.) или рост-зависимую формулу Pottel (2012 г.) при условии, что лабораторный метод определения креатинина будет стандартизирован по масс-спектрометрии. У детей в возрасте от 1 мес до 2 лет следует использовать формулу Pottel по экспоненте (2012 г.) или Flanders Metadata (2014 г.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ORCID

С.Н. Аверьянов

<https://orcid.org/0000-0003-4418-1010>

В.Г. Амчеславский

<https://orcid.org/0000-0002-6880-8060>

В.Г. Багаев

<https://orcid.org/0000-0003-3773-5185>

Р.Ф. Тепаев

<https://orcid.org/0000-0001-6667-9472>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pottel H. Measuring and estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(2):249–263. doi: 10.1007/s00467-016-3373-x.
2. Гайтон А.К., Холл Дж.Э. *Медицинская физиология*. Пер.с англ. / Под ред. В.И. Кобрин. — М.: Логосфера; 2008. — С. 366. [Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. Ed by V.I. Kobrin. Moscow: Logosfera; 2008. p. 366. (In Russ).]
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1–138.
4. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(5):649–672. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.349.
5. Ashley C, Dunleavy A, editors. *The renal drug handbook: the ultimate prescribing guide for renal practitioners*. Boca Raton, USA: CRC Press; 2014.
6. Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Assessing glomerular filtration rate (GFR) in critically ill patients with acute kidney injury true GFR versus urinary creatinine clearance and estimating equations. *Crit Care.* 2013;17(3):R108. doi: 10.1186/cc12777.
7. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and estimation of glomerular filtration rate in children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(6):348–356. doi: 10.1053/j.ackd.2017.09.011.
8. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):629–637. doi: 10.1681/ASN.2008030287.
9. Soveri I, Berg UB, Björk J, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(3):411–424. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.04.010.
10. den Bakker E, Gemke R, Bokenkamp A. Endogenous markers for kidney function in children: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55(3):163–183. doi: 10.1080/10408363.2018.1427041.
11. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med.* 2013;369(10):932–943. doi: 10.1056/NEJMoa1214234.
12. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине // *Нефрология*. — 2012. — Т.16. — №1 — С. 22–39. [Kayukov IG, Smirnov AV, Emanuel VL. Cystatin C in current medicine. *Nephrology.* 2012;16(1):22–39. (In Russ).]
13. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum creatinine: not so simple! *Nephron.* 2017;136(4):302–308. doi: 10.1159/000469669.
14. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care.* 2016;20(1):299. doi: 10.1186/s13054-016-1478-z.
15. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal-function - new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992;38(10):1933–1953.
16. Doi K, Yuen PST, Eisner C, et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(6):1217–1221. doi: 10.1681/Asn.2008060617.
17. Rodieux F, Wilbaux M, van den Anker JN, Pfister M. Effect of kidney function on drug kinetics and dosing in neonates, infants, and children. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(12):1183–1204. doi: 10.1007/s40262-015-0298-7.
18. Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res.* 1994;36(5):572–577. doi: 10.1203/00006450-199411000-00005.
19. Rudd PT, Hughes EA, Placzek MM, Hodes DT. Reference ranges for plasma creatinine during the first month of life. *Arch Dis Child.* 1983;58(3):212–215.
20. Guignard JP, Drukker A. Why do newborn infants have a high plasma creatinine? *Pediatrics.* 1999;103(4):e49. doi: 10.1542/peds.103.4.e49.
21. Koynier JL, Garg AX, Coca SG, et al. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(5):905–914. doi: 10.1681/ASN.2011090907.
22. Seller-Perez G, Herrera-Gutiérrez ME, Maynar-Moliner J, et al. Estimating kidney function in the critically ill patients. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:721810. doi: 10.1155/2013/721810.
23. Moran SM, Myers BD. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int.* 1985;27(6):928–937. doi: 10.1038/ki.1985.101.
24. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med.* 2004;30(1):33–37. doi: 10.1007/s00134-003-2078-3.
25. Slort PR, Ozden N, Pape L, et al. Comparing cystatin C and creatinine in the diagnosis of pediatric acute renal allograft dysfunction. *Pediatr Nephrol.* 2011;27(5):843–849. doi: 10.1007/s00467-011-2073-9.
26. Delanghe JR, Speeckaert MM. Creatinine determination according to Jaffe what does it stand for? *Clinical Kidney Journal.* 2011;4(2):83–86. doi: 10.1093/ndtplus/sfq211.
27. Wuyts B, Bernard D, Van den Noortgate N, et al. Reevaluation of formulas for predicting creatinine clearance in adults and children, using compensated creatinine methods. *Clin Chem.* 2003;49(6 Pt 1):1011–1014.
28. Piéroni L, Delanaye P, Boutten A, et al. A multicentric evaluation of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays. *Clin Chim Acta.* 2011;412(23–24):2070–2075. doi: 10.1016/j.cca.2011.07.012.
29. Cook J. Factors influencing the assay of creatinine. *Ann Clin Biochem.* 1975;12(6):219–232. doi: 10.1177/000456327501200162.
30. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem.* 1986;23(Pt 1):1–25. doi: 10.1177/000456328602300101.
31. Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine – current status and future goals. *Clin Biochem Rev.* 2006;27(4):173–184.
32. Myers G, Coresh J, Fleming J, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem.* 2006;52(1):5–18. doi: 10.1373/clinchem.2005.0525144.
33. Проба Реберга-Тареева // *Клиническая нефрология*. — 2010. — №6 — С. 78–79. [Proba Reberga-Tareeva. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2010;(6):78–79. (In Russ).]
34. Hoste E, Vanholder R, Lameire N, et al. Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(4):747–753. doi: 10.1093/ndt/gfh707.
35. Herrera-Gutiérrez M, Banderas-Bravo E, Muñoz-Bono J, et al. Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: a single-center study. *Intensive Care Med.* 2007;33(11):1900–1906. doi: 10.1007/s00134-007-0745-5.
36. Soveri I, Björk J, Elinder C, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(3):411–424. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.04.010.
37. Юлдашев С.М., Булыгин Л.Г., Юлдашев М.Т., Гумерова Г.Т. Сравнительный анализ результатов органосохраняющих операций при травматических разрывах почки с применением разных методов // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2011. — Т.6. — №2 — С. 148–151. [Yuldashev SM, Bulygin LG, Yuldashev MT, Gumerova GT. Comparative analysis of the outcomes of organ preserving surgeries in traumatic kidney ruptures with the use of various techniques the department of operative surgery and surgical anatomy. *Bashkortostan medical journal.* 2011;6(2):148–151. (In Russ).]
38. Перцева Т.А., Рокутова М.К. Оценка различных методов расчета СКФ у лиц с абдоминальным ожирением // *Урология*. — 2014. — Т.18. — №4 — С. 30–35. [Pertseva TO, Rokutova MK. Evaluation of different methods for calculating GFR in patients with abdominal obesity. *Urology.* 2014;18(4):30–35. (In Russ).]
39. Решетова Т.Г., Курбатова М.В., Ходунова К.А., и др. Состояние почечной гемодинамики при хроническом гломерулонефрите у детей // *Вестник Ивановской медицинской академии*. — 2008. — Т.13. — №1–2 — С. 63–66. [Reshetova TG, Kurbatova MV, Khodunova KA, et al. Renal hemodynamics status in chronic glomerulonephritis in children. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy.* 2008;13(1–2):63–66. (In Russ).]
40. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976;58(2):259–263.
41. Counahan R, Ghazali S, Kirkwood B, et al. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child.* 1976;51(11):875–878. doi: 10.1136/adc.51.11.875.
42. Schwartz GJ, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr.* 1984;104(6):849–854. doi: 10.1016/s0022-3476(84)80479-5.

43. Heilbron D, Holliday MA, al-Dahwi A, Kogan B. Expressing glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol*. 1991;5(1):5–11. doi: 10.1007/bf00852829.
44. Léger F, Coulais Y, Tafani M, Chatelut E. Estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(11):903–907. doi: 10.1007/s00467-002-0964-5.
45. Hogg R, Furth S, Lemley K, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1416–1421. doi: 10.1542/peds.111.6.1416.
46. De Souza V, Cochat P, Selistre L, et al. Schwartz formula: is one k-coefficient adequate for all children? *PLoS One*. 2012;7(12):e53439. doi: 10.1371/journal.pone.0053439.
47. Pottel H, Martens F. A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(6):973–979. doi: 10.1007/s00467-011-2081-9.
48. Hoste L, Dubourg L, Selistre L, et al. A new equation to estimate the glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(5):1082–1091. doi: 10.1093/ndt/gft277.
49. Hoste L, Martens F, Cooreman S, et al. Does the type of creatinine assay affect creatinine clearance determination? *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74(5):392–398. doi: 10.3109/00365513.2014.900186.
50. Pottel H, Mottaghy F, Zaman Z, Martens F. On the relationship between glomerular filtration rate and serum creatinine in children. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(5):927–934. doi: 10.1007/s00467-009-1389-1.
51. Sutherland S, Byrnes J, Kothari M, et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):554–561. doi: 10.2215/CJN.01900214.
52. Музуров А.Л., Абасеева Т.Ю., Генералова Г.А., и др. Результаты лечения детей с острым почечным повреждением // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2017. — Т.7. — №2 — С. 39–44. [Muzurov AL, Abaseeva TYu, Generalova GA, et al. Results of treatment of children with acute kidney damage. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2017;7(2):39–44. (In Russ).]
53. Музуров А.Л., Зверев Д.В., Абасеева Т.Ю., и др. Эпидемиология острого почечного повреждения у детей // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2017. — Т.7. — №1 — С. 30–39. [Muzurov AL, Zverev DV, Abaseeva TYu, et al. Epidemiology of an acute hepatic injury in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2017;7(1):30–39. (In Russ).]
54. Чемоданова М.А., Савенкова Н.Д. Особенности повреждения почек при острых отравлениях у детей // *Нефрология*. — 2012. — Т.16. — №1 — С. 66–73. [Chemodanova MA, Savenkova ND. Characteristics of kidneys injuries due to acute poisoning in children population. *Nephrology*. 2012;16(1):66–73. (In Russ).]
55. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis L., et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007;71(10):1028–1035. doi: 10.1038/sj.ki.5002231.

О.Н. Игнатович¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Т.В. Маргиева¹, Г.Т. Яхяева¹,
Н.В. Журкова¹, К.В. Савостьянов¹, А.А. Пушкин¹, И.А. Кротов¹

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Несовершенный остеогенез: особенности диагностики

Контактная информация:

Игнатович Ольга Николаевна, врач-аспирант отделения нефроурологических, метаболических болезней и заместительной почечной терапии
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 134-07-43, e-mail: pochka_nczd@mail.ru

Статья поступила: 18.04.2018 г., принята к печати: 28.06.2018 г.

Несовершенный остеогенез — редкое генетически опосредованное заболевание соединительной ткани, характеризующее частыми переломами, возникающими как у детей, так и у взрослых вследствие повышенной хрупкости костей. В настоящее время известно, что генетической основой заболевания являются мутации в 20 генах, из них COL1A1 и COL1A2 ответственны за 90% случаев развития патологии. Однако, диагностика несовершенного остеогенеза основана главным образом на клинических и рентгенологических данных. Вспомогательное значение могут иметь некоторые лабораторные показатели крови и мочи, низкая специфичность которых ограничивает их широкое использование. Нерешенной проблемой остается и своевременная дифференциальная диагностика несовершенного остеогенеза. В настоящее время стандарт ведения больных с несовершенным остеогенезом подразумевает мультидисциплинарный подход с привлечением таких специалистов, как педиатр, эндокринолог, хирург-ортопед, специалисты по реабилитации, стоматолог, генетик, социальный работник/психолог, что позволяет выполнить необходимое обследование пациента, выставить точный диагноз и вовремя начать адекватную терапию.

Ключевые слова: дети, несовершенный остеогенез, переломы, остеопороз, остеопетроз, голубые склеры, несовершенный дентиногенез, маркеры, костное ремоделирование.

(Для цитирования: Игнатович О.Н., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Яхяева Г.Т., Журкова Н.В., Савостьянов К.В., Пушкин А.А., Кротов И.А. Несовершенный остеогенез: особенности диагностики. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (3): 224–232. doi: 10.15690/pf.v15i3.1902)

НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ

Краткая характеристика

Несовершенный остеогенез является генетически детерминированным заболеванием, которое в большинстве случаев характеризуется нарушением выработки коллагена I типа (качественным или количе-

ственным) [1]. У детей с несовершенным остеогенезом наблюдаются структурные изменения скелетной ткани, которые прогрессируют до постоянно рецидивирующих переломов даже после незначительной травмы и/или выраженных деформаций длинных трубчатых костей и осевого скелета, приводящих, как следствие, к низко-

Olga N. Ignatovich¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Tea V. Margieva^{1, 3}, Guzal T. Yakhyayeva¹,
Natalia V. Zhurkova¹, Kirill V. Savostyanov¹, Alexander A. Pushkov¹, Ivan A. Krotov¹

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov first Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Osteogenesis Imperfecta: Diagnostic Feature

Osteogenesis imperfect (OI) is a rare genetic disease of connective tissue, the main manifestation are fractures that develop due to increased bone fragility in both children and adults. Currently, it is known that the genetic basis of the disease in 90% of cases are violations in the genes COL1A1 and COL1A2. Diagnosis of this disease is mostly based on clinical and radiological data; some laboratory parameters of blood and urine can provide additional information but, due to the low specificity, these tests are not widely used in clinical practice when diagnosing the bone pathology. Separate extensive problem is the realization of timely differential diagnosis followed by the establishment of correct diagnosis and development of the right tactics. Currently, the standard of management of patients with OI is a multidisciplinary approach that allows to perform the necessary examination of a child, to make an accurate diagnosis, and start the therapy in time. A practitioner should have sufficient knowledge about the disease and be able to apply it practically to realize the treatment tactics.

Key words: bone fractures, osteoporosis, osteopetrosis, blue sclerae, dentinogenesis imperfecta, markers of bone turnover.

(For citation: Ignatovich Olga N., Namazova-Baranova Leyla S., Margieva Tea V., Yakhyayeva Guzal T., Zhurkova Natalia V., Savostyanov Kirill V., Pushkov Alexander A., Krotov Ivan A. Osteogenesis Imperfecta: Diagnostic Feature. *Pediatricheskaya farmakologiya* — Pediatric pharmacology. 2018; 15 (3): 224–232. doi: 10.15690/pf.v15i3.1902)

рослости [2]. Типичными внескелетными проявлениями болезни являются невысокий рост, голубые склеры, несовершенный дентиногенез, прогрессирующее снижение слуха, поражение соединительной ткани связочного аппарата [3].

К настоящему времени описаны мутации в 20 генах, которые приводят к развитию симптомов несовершенного остеогенеза. В 90% случаев заболевание вызвано наличием мутаций в генах *COL1A1* и *COL1A2*, кодирующих $\alpha 1(I)$ и $\alpha 2(I)$ цепи проколлагена, которые образуют коллаген I типа [4]. При этом наиболее распространенный тип мутаций связан с заменой глицина на другую аминокислоту в одной из α -цепей, входящей в состав тройной спирали коллагена ($\alpha 1$ - или $\alpha 2$ -цепи). Помимо *COL1A1* и *COL1A2*, мутации в других 18 генах были охарактеризованы как связанные с развитием несовершенного остеогенеза, но встречались достаточно редко [5]. Вместе с тем важно подчеркнуть, что диагноз несовершенного остеогенеза может быть установлен клинически с помощью рентгенологического исследования. Проведение генетического анализа требуется лишь в некоторых случаях [1, 6], например при подозрении на жестокое обращение с детьми, а также для пренатальной диагностики несовершенного остеогенеза и планирования беременности.

Международным фондом остеопороза (International Osteoporosis Foundation, IOF) [7] и Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) [8] с целью прогнозирования риска возможных переломов и оценки изменения костных показателей в ответ на проводимую терапию остеопороза рекомендуется определять маркеры костеобразования и костной резорбции. В нескольких исследованиях было отмечено, что наличие повышенных значений показателей костной резорбции у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани коррелирует с риском возникновения переломов [9–12].

Эпидемиология

Заболеваемость несовершенным остеогенезом составляет примерно 1 случай на 10–20 тыс. живорожденных [13, 14]. Однако, при легком течении болезнь часто остается недиагностированной в силу слабой выраженности клинических проявлений. Таким образом, фактическая распространенность заболевания может быть выше [13]. Несовершенный остеогенез одинаково часто регистрируется у мальчиков и девочек, а также у представителей различных рас [13, 15].

Возраст пациента при манифестации симптомов несовершенного остеогенеза (в частности, переломов) широко варьирует. Пациенты с легкими формами болез-

ни могут не иметь переломов в детском возрасте, либо переломы могут наблюдаться в младенчестве и купироваться или значительно сократиться по достижении пубертатного периода с последующим возобновлением в более старшем возрасте [15]. У пациентов с тяжелыми формами заболевания переломы отмечаются уже во внутриутробном периоде [16, 17].

Классификация

Изначально несовершенный остеогенез был разделен на основании клинических и рентгенологических признаков на 4 типа [18]:

- тип I — самая мягкая форма, которая, как правило, характеризуется наличием голубых склер;
- тип II (перинатально-летальный) — наиболее тяжелая форма с характерными укорочениями и выраженными деформациями костей конечностей; к летальному исходу, как правило, приводят респираторные нарушения;
- тип III (прогрессивно деформирующий) — тяжелая форма с грубыми деформациями костей и выраженным сколиозом;
- тип IV — промежуточный фенотип, отличительными чертами которого являются голубые склеры, клиническая гетерогенность.

Типы V, VI и VII были добавлены к списку фенотипов несовершенного остеогенеза позже [1], когда под наблюдение попали пациенты с некоторыми специфическими клиническими проявлениями болезни, но без соответствующих мутаций в генах, кодирующих коллаген I типа [19, 20].

Черепно-лицевые и стоматологические нарушения более выражены при III и IV типах несовершенного остеогенеза, в то время как при I типе почти нет аномалий развития черепа и зубов [1]. Черепно-лицевые аномалии при III и IV типах включают конкретные изменения формы лицевого и мозгового черепа, такие как треугольное лицо, выступающие бitemпоральные кости черепа, выдающаяся лобная кость [21]. Зубные аномалии и аномалии формирования зубного аппарата включают в себя несовершенный дентиногенез, латеральный открытый прикус, неправильный прикус, непрорезывание, задержку и/или ускоренное прорезывание зубов [22].

Международным комитетом номенклатуры конституциональных нарушений скелета (International Committee of nomenclature of constitutional disorders of the skeleton, INCDS) выделено 5 групп заболевания с использованием арабской цифровой системы, которая указывает на объединяющие фенотипические характеристики, а индивидуальные (характерные для определенного типа) изменения по-прежнему сохранили свое оригинальное римское обозначение (табл. 1) [23].

Таблица 1. Международная номенклатура конституциональных нарушений скелета (Международный конгресс генетики человека, ISHG; 2009) [19]

Table 1. International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bone (International Congress of Human Genetics, ISHG; 2009)

Новая классификация несовершенного остеогенеза (клинический тип)	Фенотип
1 (I)	Легкий, недеформирующий
2 (II)	Тяжелый, перинатально-летальная форма
3 (III, VI, VIII, IX, X, синдром Брука тип 1)	Умеренно тяжелый, прогрессивно деформирующий
4 (IV, VII, XI, XII, XIII)	Среднетяжелый
5 (V, синдром остеопороза-псевдоглиомы, идиопатический ювенильный остеопороз, синдром Брука тип 1 и 2)	Среднетяжелый, кальцификация межкостной мембраны предплечья

Клинически выделяют 13 типов несовершенного остеогенеза: I–V типы имеют преимущественно аутосомно-доминантный тип наследования, VI–XIII — аутосомно-рецессивный [23]. При аутосомно-доминантном типе наследования дефект находится в генах *COL1A1* и/или *COL1A2* [24]. Несовершенный остеогенез I типа характеризуется наличием дефекта в гене *COL1A1*, что приводит к снижению количества вырабатываемого коллагена I типа [25]; к его качественным изменениям при II–IV типах приводят мутации в генах *COL1A1* и *COL1A2* [26]. Мутация в гене *IFITM5* при несовершенном остеогенезе V типа приводит к нарушениям регуляции минерализации костей [20, 27, 28].

Из рецессивных форм несовершенного остеогенеза тип VI возникает вследствие мутации в гене *SERPINF1*, приводящей к дефекту минерализации костной ткани [29]; типы VII (ген *CRTAP*), VIII (ген *LEPRE1*) и IX (ген *PP1B*) являются результатом дефекта процесса 3-гидроксилирования коллагена [30]. Причиной несовершенного остеогенеза X и XI типов является мутация в генах *SERPINH1* и *FKBP10* [31]. Мутация в гене *SP7* отвечает за проявления несовершенного остеогенеза XIII типа, отличающегося нарушением дифференцировки остеобластов [32].

Таким образом, генетические дефекты при несовершенном остеогенезе трансформируются в дефекты синтеза коллагена, структуры его цепей, обработки и посттрансляционной модификации коллагена, его правильного сворачивания в тройную спираль и сшивания. Также имеют место дефекты минерализации костной ткани и дифференцировки остеобластов.

Этиопатогенез

Молекула коллагена I типа состоит из трех полипептидных цепей (двух $\alpha 1$ и одной $\alpha 2$), которые образуют тройную спиральную структуру [33]. Для правильного формирования тройной спирали цепи коллагена должны иметь в своем составе остаток глицина в каждой третьей позиции (X-Y-Gly). Наиболее типичной причиной развития несовершенного остеогенеза, приводящей к аномалии в последовательности цепи коллагена, является точечная мутация, которая влияет на остаток глицина в генах *COL1A1* или *COL1A2* [34, 35]. При наличии такой мутации клетки вырабатывают смесь нормального и аномального коллагена [34], в результате чего фенотип болезни может варьировать от легкого до летального в зависимости от того, какая из двух цепей ($\alpha 1$ или $\alpha 2$) затронута, от расположения участка, в котором возникает замещение в тройной спирали, и от того, на какую аминокислоту происходит замена глицина. Волокна коллагена обеспечивают эластичность костей и ориентированы в определенном направлении с находящимися между ними кристаллами гидроксиапатита, которые обеспечивают механическую ригидность и прочность [34].

Степень гистологических изменений в кости коррелирует с клинической тяжестью несовершенного остеогенеза. При легких типах болезни (качественный дефект коллагена) количество остеокластов и остецитов в норме, костные трабекулы тонкие и неорганизованные; при электронной микроскопии остеобласты имеют деформированный эндоплазматический ретикулум (возможно, из-за накопления неполноценных молекул проколлагена), а коллагеновые волокна уменьшены в диаметре [36, 37]. При тяжелых типах (количественный дефект коллагена) световая микроскопия костной ткани демонстрирует наличие гиперостеоцитоза и уве-

личенные васкулярные каналы кости, а также истончение кортикального слоя кости и дезорганизацию пластин роста [37]. Электронная микроскопия выявляет плохо сохранившиеся остеобласты и коллагеновые пучки различного диаметра: описанные изменения особенно выражены при более тяжелых и летальных формах несовершенного остеогенеза [38].

У пациентов, имеющих меньшее количество и/или худшее качество коллагена I типа, в отличие от здоровых людей, отмечаются костные деформации и повышенная ломкость костей скелета, а также другие внескелетные проявления (голубые склеры, несовершенный дентиногенез, отосклероз и т.д.) [39]. Эпифиз и ростковая зона костей имеют тенденцию к расширению и неоднородности с дезорганизацией пролиферативных и гипертрофических зон, а также потерей типичного столбчатого строения [40]. Также заметно истончение зоны кальцинированного хряща наряду с дефицитом первичного губчатого вещества в метафизах и задержкой вторичной оссификации в эпифизе [38, 40].

Клинические особенности

Для облегчения диагностики в отдельный список были выведены наиболее характерные особенности несовершенного остеогенеза:

- 1) наследственный анамнез по несовершенному остеогенезу или рецидивирующим переломам;
- 2) переломы костей при минимальной травме или без нее в отсутствии других факторов, таких как жестокое обращение с детьми или другая известная патология костной ткани;
- 3) невысокий рост или ниже, чем предполагалось, в сравнении с ростом других членов семьи, не затронутых данной патологией;
- 4) голубые склеры;
- 5) несовершенный дентиногенез;
- 6) прогрессирующая потеря слуха (чаще в постпубертатном периоде);
- 7) слабость связок и другие проявления дисплазии соединительной ткани;
- 8) множественные переломы в течение длительного периода времени и различной стадии заживления: наиболее часто переломам подвергаются длинные трубчатые кости (конечности), но также могут быть вовлечены ребра и череп; метафизарные переломы костей, характерные также для жестокого обращения с детьми, наблюдаются у небольшого числа детей с несовершенным остеогенезом;
- 9) «рыбьи» позвонки как следствие компрессионных переломов позвоночника наблюдаются преимущественно у пациентов более взрослого возраста;
- 10) вормиевы (дополнительные) кости, определяющиеся в области швов черепа, размером до 4–6 мм в диаметре или более с тенденцией к расположению в виде мозаики, присутствуют у 60% детей с несовершенным остеогенезом;
- 11) ацетабулярные протрузии, при которых впадина тазобедренного сустава является слишком глубокой, и вертлужная впадина выпячивается в полость таза, вызывая внутрибрюшное выпячивание вертлужной впадины и нарушение походки;
- 12) низкая плотность костной ткани, обнаруживаемая при рентгенографическом исследовании, в особенности денситометрии. Отмечена корреляция между минеральной плотностью костной ткани и риском развития переломов [41, 42].

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Пrenатальная диагностика

Несовершенный остеогенез II и III типов может быть диагностирован пренатально, поскольку дети с этой патологией обычно уже имеют внутриутробные переломы, которые можно визуализировать ультразвуковым методом [43]. Увеличение прозрачности шейного пространства и толщины воротниковой складки может быть первым (неспецифическим) эхографическим признаком несовершенного остеогенеза II типа [43]; сонографические признаки обнаруживаются уже на 14-й нед гестации [26] в виде пониженной эхогенности костей плода с последующим выявлением множественных переломов на различных стадиях заживления и деформаций длинных трубчатых костей, ребер и черепа [44]. Эхографические признаки, такие как деформации длинных трубчатых костей с/без их укорочения, признаков переломов, остеопении, обычно определяются с 18-й нед гестации при III типе и изредка после 20-й нед при IV типе несовершенного остеогенеза [26].

Ультразвуковая пренатальная диагностика может быть подтверждена лабораторными исследованиями, а также путем биопсии ворсинок хориона с культивированием клеток, демонстрирующим наличие продукции аномального коллагена I типа в виде посттрансляционной супермодификации проколлагена на электрофорезе, или ворсинок хориона/амниоцентеза с целью получения фетальной ДНК для молекулярного анализа генов, участвующих в развитии несовершенного остеогенеза [26].

Согласно клиническим рекомендациям Европейской организации контроля молекулярного тестирования (European Molecular Genetics Quality Network, EMQN), первым шагом к ранней диагностике несовершенного остеогенеза является молекулярный анализ генов COL1A1/2, а после вторичной оценки и подтверждения диагноза — анализ ДНК других причинных генов [45].

Пrenатальная или предимплантационная генетическая диагностика с возможностью прерывания беременности или исключения имплантации эмбриона, несущего патогенную мутацию, возможна в случае выявления уже известных патологических вариантов мутаций генов [45].

Постнатальная диагностика

Диагностика несовершенного остеогенеза основана на данных, полученных при сборе анамнестических сведений, результатах обзорной рентгенографии (выявление остеопении, остеопороза и/или переломов,

определение их давности, стадии репарации; выявление деформаций длинных трубчатых костей, наличие добавочных костей черепа), остеоденситометрии (оценка минеральной плотности костной ткани); данных лабораторной диагностики (определение сывороточной концентрации витамина D, кальция, фосфора, паратгормона и щелочной фосфатазы) и специфических биохимических показателей обмена костной ткани [24]. Изначально важно исключить метаболические причины остеопороза и переломов. Общей для всех типов несовершенного остеогенеза клинической особенностью является хрупкость костей, однако нередко развиваются и другие костные и внескелетные патологические изменения.

Лабораторные маркеры

В последние годы маркеры костного метаболизма все чаще используются при изучении состояния костной ткани. Исследование маркеров костной резорбции и костеобразования целесообразно применять параллельно с исследованием баланса кальция, фосфора, щелочной фосфатазы и витамина D в крови. Кроме того, они должны быть доступными для рутинного определения, чтобы отличать патологические состояния от высоких темпов костного обмена у здоровых детей или ответа на проводимую антирезорбтивную терапию, например при остеопорозе. Важно, чтобы клиницисты умели интерпретировать результаты исследования маркеров костного обмена и понимать их диагностическую значимость. Международным фондом остеопороза было рекомендовано использование эталонных маркеров костного обмена во всех клинических исследованиях (табл. 2), в частности маркеров резорбции костной ткани (С-терминальный телопептид коллагена I типа; СТП) и костеобразования (N-пропептид проколлагена I типа; P1NP) [46].

Костная ткань человека находится в процессе постоянного обновления в течение всей жизни, что происходит циклично — каждые 3–6 мес [47]. Поскольку процессы резорбции и образования костной ткани тесно связаны между собой, маркер любой из этих групп может быть принят за показатель скорости обновления костной ткани, на 2/3 состоящей из минеральной компоненты и на 1/3 из остеоида, большая часть которого представлена коллагеном I типа [48]. Поперечно связанные телопептиды (диоксипиридинолин, пиридинолин) отвечают за стабилизацию тройной спирали коллагена в зрелой кости [49]. Во время процесса костной резорбции части коллагена I типа выводятся в периферическую кровь, а затем — с мочой [50]. Телопептиды коллагена I типа

Таблица 2. Маркеры костеобразования и костной резорбции, рекомендованные Международным фондом остеопороза

Table 2. Bone formation and bone resorption markers recommended by the International Osteoporosis Foundation

Показатели	Сокращения	Образец
<i>Маркеры костной резорбции</i>		
С-терминальный телопептид коллагена I типа	CTX, CrossLaps	Сыворотка, плазма
N-терминальный телопептид коллагена I типа	NTX	Моча, сыворотка
Поперечно связанные телопептиды (диоксипиридинолин, пиридинолин)	DPD, PYD	Моча
Тартратрезистентная кислая фосфатаза	TRACP	Сыворотка
<i>Маркеры костеобразования</i>		
Щелочная фосфатаза (общая)	ALP	Сыворотка, плазма
Щелочная фосфатаза (костная фракция)	B-ALP	Сыворотка, плазма
N-пропептид проколлагена I типа	P1NP	Сыворотка, плазма
Остеокальцин	-	Сыворотка

являются составляющими определенного участка молекулы коллагена I типа, а именно аминотерминального (NTP, N-терминальный телопептид) и карбокситерминального телопептида (C-терминальный телопептид), которые удаляются из молекулы проколлагена специфическими протеазами во время преобразования проколлагена в коллаген [51, 52]. Сывороточный C-терминальный телопептид коллагена I типа (СТР или CrossLabs) является одним из маркеров костной резорбции, попадающим в кровоток в результате опосредованной остеокластами деградации коллагена I типа. Данный маркер считается наиболее чувствительным для оценки состояния костной резорбции [53].

Тартратрезистентная кислая фосфатаза (TRACP) считается гистохимическим маркером остеокластов [54]. TRACP синтезируется остеокластами, макрофагами, дендритными клетками и рядом других типов клеток и играет важную роль во многих биологических процессах, в том числе в скелетном развитии, синтезе и деградации коллагена, минерализации кости [55]. TRACP способствует деградации скелетных фосфопротеинов, в частности остеопонтина [54]. Активность TRACP в сыворотке крови повышается при нарастании резорбции костной ткани, включая остеопороз при несовершенном остеогенезе, гиперпаратиреозе, болезни Гоше и некоторых видах рака [56].

Активность костной щелочной фосфатазы коррелирует с активностью остеобластов при таких состояниях, как болезнь Педжета, гиперпаратиреоз, остеомалиция, рахит, переломы костей [57]. Костная щелочная фосфатаза не является надежным маркером костного обмена, т.к. может быть повышена при заболеваниях печени или низком уровне 1,25-дигидроксивитамина D [57].

Остеокальцин — неспецифичный маркер образования костной ткани — синтезируется остеобластами, ответственными за формирование кости [57]. Концентрация остеокальцина в крови увеличивается при болезни Педжета, гиперпаратиреозе с высоким костным обменом, почечной остеодистрофии, переломах и акромегалии и уменьшается при гиперпаратиреозе [58]. В то же время повышение уровня остеокальцина может отмечаться при почечной недостаточности (т.к. элиминируется почками), а также у пациентов, в терапии которых используются препараты витамина D [59].

Еще одним показателем, используемым для оценки костного образования или синтеза остеобластного коллагена, является пропептид коллагена I типа. Коллаген I типа в большом количестве находится в остеобластах, который секретируется в экстрацеллюлярное пространство, где освобождается от аминотерминального и карбокситерминального концов с образованием N-терминального (P1NP) и C-терминального (P1CP) пропептидов коллагена I типа. С практической точки зрения, при лабораторной диагностике определение P1NP обладает преимуществом в связи с большей термостойкостью и при транспортировке длительное время может сохранять свою клинически значимую активность [60, 61]. Определение концентрации P1NP также более показательно для оценки костеобразования у пациентов, получающих терапию витамином D, или у пациентов с аномальным уровнем гормонов [61].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз несовершенного остеогенеза может быть затруднен вследствие сходных симптомов (задержка физического развития, рахитоподобные изменения и деформации костей, повтор-

ные переломы) многих болезней как с первичным, так и вторичным поражением костной ткани. Ряд заболеваний может быть ошибочно принят за несовершенный остеогенез антенатально или сразу после рождения при обнаружении переломов, укорочения и деформации конечностей.

Своевременная диагностика крайне важна, т.к. патологические состояния, схожие в клинической картине с несовершенным остеогенезом, в большинстве своем имеют принципиально разное лечение.

Ахондрогенез I тип (ген SLC26A2) — наиболее тяжелая форма врожденной хондродисплазии (порок развития костной и хрящевой тканей). Характеризуется уменьшенными размерами тела, короткими конечностями, брахидактилией (короткие толстые пальцы), узкой грудной клеткой и другими скелетными аномалиями, увеличенным животом. Часто присутствуют пупочная или паховая грыжи. Дети с ахондрогенезом, как правило, рождаются преждевременно, нередко мертвыми (пренатально), либо умирают вскоре после рождения в результате развития дыхательной недостаточности [62]. Механизм пренатальной смерти неизвестен.

Неонатальный гиперпаратиреоз — заболевание, протекающее с гиперкальциемией, нормальным или повышенным содержанием щелочной фосфатазы с высоким паратгормоном в крови и остеопенией с периостальной элевацией. Потенциально летален, но может быть эффективно пролечен путем внутривенного введения бисфосфонатов с последующей паратиреоидэктомией [63].

Инфантильная гипофосфатазия — аутосомно-рецессивное заболевание, которое манифестирует в младенческом возрасте с дефектов костеобразования, характеризующихся выраженным остеопорозом, микромелией, деформацией конечностей и переломами костей [64]. Гипофосфатазия вызвана мутациями в гене *ALPL*, кодирующем тканевую неспецифическую щелочную фосфатазу, катализирующую отщепление фосфатной группы от неорганического пирофосфата и его связывание с кальцием с образованием гидроксиапатита. Низкая активность или отсутствие фермента обуславливают нарушение минерализации кости. Накапливающийся при этом неорганический пирофосфат связывается с аморфным фосфатом кальция, образует кристаллы пирофосфата кальция, который может откладываться в почечной ткани с формированием нефрокальциноза или суставах, вызывая артрит или псевдоподагру [64]. Своевременная диагностика инфантильной гипофосфатазии принципиально важна, т.к. лечение бисфосфонатами противопоказано и лишь ухудшит состояние и прогноз [65]. При гипофосфатазии проводится ферментозаместительная терапия с помощью рекомбинантного фермента — фосфатазы альфа [66].

Последствия жестокого обращения с детьми или несчастной травмы. Случаи жестокого обращения с детьми сопоставимы с распространенностью несовершенного остеогенеза [15]. Иногда оба состояния могут встречаться у одного и того же ребенка. Отличить болезнь от физического ущерба позволяет изучение анамнеза болезни пациента, наследственного анамнеза, особенностей клинического течения, а также рентгенологическая картина и физикальное обследование ребенка. Клинические признаки включают множественные или рецидивирующие переломы, которые не соответствуют истории полученной травмы, а также выявляются переломы различного времени возникновения и на разных стадиях заживления. Продолжающиеся

переломы у ребенка, удаленного из среды с предполагаемым жестоким обращением, с большей вероятностью свидетельствуют в пользу несовершенного остеогенеза [67]. Метафизарные переломы ребер более характерны для детей, подвергающихся физическому насилию [68], но могут возникать и при несовершенном остеогенезе. Наличие или отсутствие голубых склер — ненадежный диагностический признак несовершенного остеогенеза, так как неестественный цвет белков глаз часто встречается у здоровых младенцев в возрасте до ~15 мес, а склеры нормального цвета (не голубые) могут иметь дети с несовершенным остеогенезом IV типа и рецессивными формами заболевания [69]. Семьи, вызывающие подозрение относительно возможного жестокого обращения с детьми, часто не имеют отягощенного семейного анамнеза, так же как и некоторые больные с несовершенным остеогенезом в ряде случаев не имеют каких-либо родственников с симптомами данного заболевания вследствие мутаций *de novo* у пробанда или наличия легкого фенотипа у родственников. Лабораторное обследование (исследование белков или молекулярно-генетическое исследование с целью выявления патологических мутаций) часто не оправданно, т.к. основными диагностическими критериями несовершенного остеогенеза, также как и последствий жестокого обращения с детьми, являются клинические данные и данные рентгенографии, а время, затраченное на лабораторное обследование, в некоторых случаях может значительно отсрочить выявление случаев жестокого обращения с детьми [70].

Синдром Брука (гены *FKBP10*, *PLOD2*) — аутосомно-рецессивное состояние, характеризующееся хрупкостью костей, врожденными контрактурами суставов, косопостью, нормальными или голубыми склерами и наличием вормиевых (вставочных) костей [71]. Синдром формируется в результате дефектов фермента лизил-гидроксилазы (*PLOD2*), который гидроксилирует аминокислотный остаток лизил, участвующий в образовании сшивки коллагеновых цепей.

Синдром Элерса–Данло (гены *PLOD1*, *COL3A1*, *COL5A1*, *COL5A2* и некоторые другие) — редкое наследственное заболевание соединительной ткани, клинически характеризующееся гипотонией и кифосколиозом при рождении, гипермобильностью суставов, сверхэластичностью и хрупкостью кожи, легким появлением синяков [72]. Тяжелая гипотония обычно приводит к грубой задержке двигательного развития, в то время как когнитивное развитие не страдает. Кроме того, имеют место переломы костей при нормальной (крайне редко) или низкой плотности костной ткани, могут отмечаться врожденные переломы черепа при рождении [72].

Коул–Карпентер синдром (гены *P4HB*, *SEC24D*) характеризуется деформациями костей, множественными переломами (костный фенотип похож на несовершенный остеогенез IV типа с рецидивирующими диафизарными переломами), глазным экзофтальмом (за счет наличия неглубоких орбит), птозом, краниосиностозом, выраженными лобными буграми и гидроцефалией [73].

Синдром остеопороза-псевдоглиомы (ген *LRP5*) — аутосомно-рецессивное заболевание, манифестирующее нарушением зрения при рождении (гиперплазия стекловидного тела, помутнение роговицы, псевдоглиоматозная отслойка сетчатки и вторичная глаукома) с дальнейшим прогрессирующим и развитием в юношеском возрасте слепоты, нарушением минерализации костной ткани с возникновением переломов (длинных трубчатых костей, костей позвоночника) и развитием

вторичных деформаций костей [74, 75]. Поражение глаз при данном синдроме называется псевдоглиомой, т.к. при осмотре сетчатки выявляется ее поражение, похожее на ретиальную глиому [75]. К другим клиническим проявлениям могут относиться микрофтальм, аномалии радужки, хрусталика или стекловидного тела, катаракта, низкий рост, микроцефалия, мягкие кости черепа (краниотабес); умственное развитие обычно не страдает, но 25% больных имеют когнитивные нарушения, слабый мышечный тонус, гипермобильность суставов, судороги [76]. Данный синдром обусловлен мутацией в гене, кодирующем рецептор липопротеинов низкой плотности [77].

Хайду–Чейни синдром (ген *NOTCH2*) — аутосомно-доминантное заболевание костной ткани, для которого характерны низкорослость вследствие задержки роста, кондуктивная тугоухость, дисморфические особенности лица и головы (микрогнатия, гирсутизм, низко расположенные уши, маленький рот), ранняя потеря зубов, остеопения/остеопороз, патологические переломы, вормиевы (вставочные) кости, несостоятельность швов окостенения, базилярная импрессия, патология позвоночника (кифосколиоз, нестабильность шейного отдела позвоночника), гипермобильность суставов, вывихи головки лучевой кости, деформация малоберцовых костей, укорочение дистальных фаланг пальцев, акроостеолит, мочеполювые аномалии [78].

Остеодиспластичная геродермия (ген *SCYL1BP1*) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, сочетающее костную патологию (карликовость, распространенный остеопороз, компрессионные переломы позвонков, длинных трубчатых костей, редко — случаи кифоза/сколиоза [79], вормиевы кости, гипоплазия верхней челюсти и прогнатизм нижней челюсти) с фасциальной (деформация ушных раковин), а также с несовершенным дентиногенезом, патологическим состоянием кожных покровов в виде дряблости и выраженной сморщенности кожи лица с провисающими щеками (пациенты имеют старческий вид) [80].

Аутосомно-рецессивный остеопетроз, или «мраморная» болезнь костей (наиболее часто ген *TCIRG1*) — клинический синдром, характеризующийся неспособностью остеокластов резорбировать костную ткань и, как следствие, нарушением процесса ремоделирования костной ткани [81]. Дефект в костном обмене приводит к хрупкости скелета с развитием переломов, несмотря на увеличенную массу костной ткани. Имеет место хрупкость костей с развитием переломов; дефектная костная ткань может полностью замещать костный мозг и тем самым приводить к развитию панцитопении и, как следствие, анемии и тромбоцитопении (последнее сопровождается легко возникающими синяками и кровоточивостью тканей). В результате панцитопении может возникнуть экстрамедуллярное кроветворение с развитием гепатоспленомегалии, гиперспленизма и гемолиза [82]. Наблюдаются нарушение прорезывания зубов, замедление роста. В связи с несостоятельностью черепных отверстий и ущемлением черепных нервов отмечают нейропатию, глухота, проптоз, гидроцефалия. Другие проявления включают апноэ во сне и слепоту вследствие дегенерации сетчатки [82].

Витамин D-дефицитный рахит приводит к дефекту костной минерализации и нарушению в созревании хондроцитов на концах пластинок роста, в связи с чем кости становятся мягкими (остеомалация) и подвержены деформации, а также склонны к эпифизарным переломам и расслоению кости, что на рентгенограмме отображается участками просветления. К другим клиническим

проявлениям в детском возрасте относятся гипокальциемические судороги, аномалии зубного ряда и задержка развития [83].

Идиопатический ювенильный остеопороз, как правило, проявляется в препубертатном периоде и включает в себя остеопороз и переломы. Подверженность переломам и остеопороз обычно разрешаются спонтанно после полового созревания [84]. Этиология идиопатического ювенильного остеопороза неизвестна.

Несовершенный дентиногенез может возникать отдельно от несовершенного остеогенеза как изолированное наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования в результате мутаций в гене *DSPP* на хромосоме 4 [85]. Заболевание является локализованной мезодермальной дисплазией, проявляющейся как при молочных, так и при постоянных зубах. Цвет зубов варьирует от коричневого до голубоватого, иногда их называют «янтарными» или «серыми» с опалесцирующим оттенком. Неполноценная эмаль подвергается тяжелому и быстрому истиранию [86]. Биохимические характеристики дентина включают в себя дефект коллагена и первичный дефект кальцинирования матрицы [87].

Синдром Маккьюна–Олбрайта (ген *GNAS1*) протекает с вторичной гипофосфатемией, возникающей на фоне потери фосфора с мочой (гиперфосфатурия), что приводит к развитию остеомалиции [88].

Синдром Фанкони — это поражение проксимальных почечных канальцев. Нарушения канальцевой реабсорбции фосфата через натрий-фосфатный котранспортер, реабсорбции витамина D и регулирования кислотно-щелочного баланса являются наиболее важными факторами, которые вызывают дефекты минерализации костной ткани у этих пациентов [89]. Синдром Фанкони может быть генетически обусловленным (как при болезни Лоу и Дента) или приобретенным вследствие воздействия различных лекарственных препаратов и токсинов, включая тяжелые металлы (например, ртуть, свинец) и наркотики, первичным или вторичным (например, при цистинозе) [90]. Клиническая картина варьирует в зависимости от возраста и этиологии заболевания и включает в себя гиперфосфатурию (и гипофосфатемию), аминоацидурию, глюкозурию, электролитные нарушения, нарушение роста и рахитоподобные изменения костей, нефрокальциноз и метаболический ацидоз [91].

Опухольиндуцированная остеомалиция — паранеопластический синдром с вторичной гипофосфатемией

вследствие снижения почечной реабсорбции фосфора при нормальной или низкой концентрации 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови, остеомалицией и миопатией [92]. Некоторые мезенхимальные опухоли кости или соединительной ткани (включая неосифицирующие фибромы, фиброангиому и гигантоклеточные опухоли) выделяют фосфатурическое вещество — паратиреоидсвязанный белок, который приводит к рахиту [92–94]. Возраст начала данного заболевания приходится на позднее детство, подростковый или постпубертатный период. Клинические характеристики аналогичны таковым при наследственной гипофосфатемии. Лечение заключается в хирургическом удалении опухоли (в случае если она локализована).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует целый ряд болезней с различными этиологией и патогенезом, но сходной с несовершенным остеогенезом клинической картиной. Расширение знаний об их наличии, тщательный сбор анамнеза и правильный выбор пути дифференциально-диагностического поиска помогут специалистам, контактирующим с ребенком на разных этапах, уменьшить число неверно выставленных диагнозов. Важно понимать, что дифференциальная диагностика несовершенного остеогенеза и болезней, сопровождающихся костными изменениями, а также выработка правильной тактики ведения требуют междисциплинарного подхода и участия многих специалистов (педиатров, генетиков, ортопедов, эндокринологов, неврологов, нефрологов, реабилитологов и др.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ORCID

О.Н. Игнатович

<https://orcid.org/0000-0002-6265-7281>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Т.В. Маргиева

<https://orcid.org/0000-0002-2395-1322>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004;363(9418):1377–1385. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16051-0.
2. Zambrano Marina B, Félix Témis M, de Mello Elza D. Difference between methods for estimation of basal metabolic rate and body composition in pediatric patients with osteogenesis imperfecta. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(1):21–29. doi: 10.1159/000481918.
3. Rizkallah J, Schwartz S, Rauch F, et al. Evaluation of the severity of malocclusions in children affected by osteogenesis imperfecta with the peer assessment rating and discrepancy indexes. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2013;143(3):336–341 doi: 10.1016/j.ajodo.2012.10.016.
4. Bardai G, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum. *Osteoporos Int*. 2016;27(12):3607–3613 doi: 10.1007/s00198-016-3709-1.
5. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2016;387(10028):1657–1671. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00728-X.

6. Marini JC. Osteogenesis imperfecta. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, USA: W.B. Saunders Company; 2007. pp. 2887–2890.
7. iofbonehealth.org [Internet]. Radiological assessment and bone turnover markers. Radiological assessment of vertebral fracture [cited 2018 Apr 12]. Available from: <https://www.iofbonehealth.org/radiological-assessment-and-bone-turnover-markers>.
8. ifcc.org [Internet]. International Osteoporosis Foundation. IOF-IFCC study summarizes fracture prediction strength of reference bone turnover markers [cited 2018 Apr 12]. Available from: <http://www.ifcc.org/media/252902/BTM-release-Feb-2014-final.pdf>.
9. Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2008;19(12):1683–1704. doi: 10.1007/s00198-008-0660-9.
10. Bauer DC. Biochemical markers of bone turnover: the Study of Osteoporotic Fracture. In: Eastell R, Baumann M, Hoyle N,

Wieczorek L, editors. *Bone markers — biochemical and clinical perspectives*. London, UK: Martin Dunitz; 2001. pp. 219–223.

11. Dobnig H, Piswanger-Solkner JC, Obermayer-Pietsch B, et al. Hip and nonvertebral fracture prediction in nursing home patients: role of bone ultrasound and bone marker measurements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1678–1686. doi: 10.1210/jc.2006-2079.

12. Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C, et al. Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int*. 2000;11(2):134–140. doi: 10.1007/PL00004174.

13. Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep*. 2007;5(3):91–97.

14. Monti E, Mottes M, Fraschini P, et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:367–381. doi: 10.2147/TCRM.S5932.

15. Basel D, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta: recent findings shed new light on this once well-understood condition. *Genet Med*. 2009;11(6):375–385. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181a1ff7b.

16. Byers PH, Tsipouras P, Bonadio JF, et al. Perinatal lethal Osteogenesis Imperfecta (OI Type II): a biochemically heterogeneous disorder usually due to new mutations in the genes for type I collagen. *Am J Hum Genet*. 1988;42(2):237–248.

17. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(6):1470–1481. doi: 10.1002/ajmg.a.36545.

18. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979;16(2):101–116.

19. Homan EP, Rauch F, Grafe I, et al. Mutations in SERPINF1 cause osteogenesis imperfecta type VI. *J Bone Miner Res*. 2011;26(12):2798–2803. doi: 10.1002/jbmr.487.

20. Rauch F, Moffatt P, Cheung M, et al. Osteogenesis imperfecta type V: marked phenotypic variability despite the presence of the IFITM5c.-14C>T mutation in all patients. *J Med Genet*. 2012;50(1):21–24. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101307.

21. Chang PC, Lin SY, Hsu KH. The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients. *Eur J Ort*. 2006;29(3):232–237. doi: 10.1093/ejo/cj035.

22. Rizkallah J, Schwartz S, Rauch F, et al. Evaluation of the severity of malocclusions in children affected by osteogenesis imperfecta with the peer assessment rating and discrepancy indexes. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2013;143(3):336–341. doi: 10.1016/j.ajodo.2012.10.016.

23. Thomas IH, DiMeglio LA. Advances in the classification and treatment of osteogenesis imperfecta. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(1):1–9. doi: 10.1007/s11914-016-0299-y.

24. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents — new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int*. 2016;27(12):3427–3437. doi: 10.1007/s00198-016-3723-3.

25. Lindahl K, Langdahl B, Ljunggren O, Kindmark A. Therapy of endocrine disease: treatment of osteogenesis imperfecta in adults. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(2):R79–R90. doi: 10.1530/eje-14-0017.

26. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat*. 2007;28(3):209–221. doi: 10.1002/humu.20429.

27. Cho TJ, Lee KE, Lee SK. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *Am J Hum Genet*. 2012;91(2):343–348. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.005.

28. Semler O, Garbes L, Keupp K, et al. A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. *Am J Hum Genet*. 2012;91(2):349–357. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.011.

29. Becker J, Semler O, Gilissen C, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet*. 2011;88(3):362–371. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.01.015.

30. Pyott SM, Schwarze U, Christiansen HE, et al. Mutations in PPIB (cyclophilin B) delay type I procollagen chain association and result in perinatal lethal to moderate osteogenesis imperfecta phenotypes. *Hum Mol Genet*. 2011;20(8):1595–1609. doi: 10.1093/hmg/ddr037.

31. Alanay Y, Avaygan H, Camacho N, et al. Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet*. 2010;86(4):551–559. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.02.022.

32. Marini JC, Reich A, Smith SM. Osteogenesis imperfecta due to mutations in non-collagenous genes: lessons in the biology of bone formation. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(4):500–507. doi: 10.1097/MOP.0000000000000117.

33. Kadler KE, Holmes DF, Trotter JA, Chapman JA. Collagen fibril formation. *Biochem J*. 1996;316(Pt 1):1–11. doi: 10.1042/bj3160001.

34. Byers PH. Osteogenesis imperfecta: perspectives and opportunities. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12(6):603–609. doi: 10.1097/00008480-200012000-00016.

35. Rowe DW, Shapiro JR. *Osteogenesis imperfecta*. In: Avioli LV, Krane SM, editors. *Metabolic bone disease and clinically related disorders*. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 1998. pp. 651–695.

36. Gioia R, Panaroni C, Besio R, et al. Impaired osteoblastogenesis in a murine model of dominant osteogenesis imperfecta: a new target for osteogenesis imperfecta pharmacological therapy. *Stem Cells*. 2012;30(7):1465–1476. doi: 10.1002/stem.1107.

37. Canty EG. Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. *J Cell Sci*. 2005;118(7):1341–1353. doi: 10.1242/jcs.01731.

38. Andriotis OG, Chang SW, Vanleene M, et al. Structure–mechanics relationships of collagen fibrils in the osteogenesis imperfecta mouse model. *J R Soc Interface*. 2015;12(111):20150701. doi: 10.1098/rsif.2015.0701.

39. Lindahl K, Åström E, Rubin C-J, et al. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype–phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(8):1042–1050. doi: 10.1038/ejhg.2015.81.

40. Bailey A. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev*. 2001;122(7):735–755. doi: 10.1016/s0047-6374(01)00225-1.

41. Huang RP, Ambrose CG, Sullivan E, Haynes RJ. Functional significance of bone density measurements in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88:1324–1330. doi: 10.2106/JBJS.E.00333.

42. Bachrach LK. Consensus and controversy regarding osteoporosis in the pediatric population. *Endocr Pract*. 2007;13(5):513–520. doi: 10.4158/EP.13.5.513.

43. Viora E, Sciarone A, Bastonero S, et al. Increased nuchal translucency in the first trimester as a sign of osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet*. 2002;109(4):336–337. doi: 10.1002/ajmg.1033.

44. Marini JC, Cabral WA, Barnes AM. Null mutations in LEPRE1 and CRTAP cause severe recessive osteogenesis imperfecta. *Cell Tissue Res*. 2010;339(1):59–70. doi: 10.1007/s00441-009-0872-0.

45. van Dijk FS, Byers PH, Dagleish R, et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(1):11–19. doi: 10.1038/ejhg.2011.141.

46. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011;22:391–420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1.

47. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(4):97–122.

48. Eastell R, Walsh JS. Bone: microarchitecture of bone predicts fractures in older women. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):255–256. doi: 10.1038/nrendo.2018.27.

49. Robins SP. *Fibrillogenesis and maturation of collagens*. In: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP, editors. *Dynamics of bone and cartilage metabolism*. San Diego: Academic Press; 1999. pp. 31–42. doi: 10.1016/B978-012088562-6/50002-9.

50. Szulc P, Delmas P. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2008;19:1683–1704. doi: 10.1007/s00198-008-0660-9.

51. Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem*. 2008;54(1):188–196. doi: 10.1373/clinchem.2007.094953.

52. Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA, et al. The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *J Bone Miner Res*. 2003;18(5):859–867. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.5.859.

53. Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Laskowska-Klita T. Osteoprotegerin and C-telopeptide of type I collagen in polish healthy children and adolescents. *Adv Med Sci.* 2006;51:269–272.
54. Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, et al. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1337–1345. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.7.1337.
55. Kaija H. *Tartrate-resistant acid phosphatase: three-dimensional structure and structure-based functional studies. Studies on the enzyme using recombinant protein produced by baculovirus expression vector system in insect cells.* Oulu, Finland: University of Oulu; 2002. pp. 27–30. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.3.424.
56. Capeller B, Caffier H, Sutterlin MW, Dietl J. Evaluation of tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) 5b serum marker of bone metastases in human breast cancer. *Anticancer Res.* 2003;23(2A):1011–1015.
57. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2000;11 Suppl 6:S2–17.
58. Baumgrass R, Williamson MK, Price PA. Identification of peptide fragments generated by digestion of bovine and human osteocalcin with the lysosomal proteinases cathepsin B, D, L, H, and S. *J Bone Miner Res.* 1997;12:447–455. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.3.447.
59. Pedersen BJ, Schlemmer A, Hassager C, Christiansen C. Changes in the carboxyl-terminal propeptide of type I procollagen and other markers of bone formation upon five days of bed rest. *Bone.* 1995;17(1):91–95. doi: 10.1016/8756-3282(95)00149-8.
60. Garnero P, Fledelius C, Gineyts E, et al. Decreased beta-isomerization of the C-terminal telopeptide of type I collagen alpha 1 chain in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 1997;12(9):1407–1415. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.9.1407.
61. Garnero P, Bauer DC, Mareau E, et al. Effects of PTH and alendronate on type I collagen isomerization in postmenopausal women with osteoporosis: the PaTH study. *J Bone Miner Res.* 2008;23(9):1442–1448. doi: 10.1359/jbmr.080413.
62. Freisinger P, Stanescu V, Jacob B, et al. Achondrogenesis type IB (Fraccaro): study of collagen in the tissue and in chondrocytes cultured in agarose. *Am J Med Genet.* 1994;49(4):439–446. doi: 10.1002/ajmg.1320490418.
63. Waller S, Kurzawinski T, Spitz L, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism: genotype/phenotype correlation and the use of pamidronate as rescue therapy. *Eur J Pediatr.* 2004;163(10):589–594. doi: 10.1007/s00431-004-1491-0.
64. Whyte MP. Hypophosphatasia: an overview for 2017. *Bone.* 2017;102:15–25. doi: 10.1016/j.bone.2017.02.011.
65. Schmidt T, Amling M, Barvencik F. Hypophosphatasia: what is currently available for treatment? *Internist (Berl).* 2016;57(12):1145–1154. doi: 10.1007/s00108-016-0147-2.
66. Millán JL, Narisawa S, Lemire I, et al. Enzyme replacement therapy for murine hypophosphatasia. *J Bone Miner Res.* 2008;23(6):777–787. doi: 10.1359/jbmr.071213.
67. Paterson CR, McAllion SJ. Classical osteogenesis imperfecta and allegations of nonaccidental injury. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;452:260–264. doi: 10.1097/01.blo.0000229344.79963.31.
68. Jerry R. Dwek, the radiographic approach to child abuse. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(3):776–789. doi: 10.1007/s11999-010-1414-5.
69. van Dijk FS, Pals G, van Rijn RR, et al. Classification of osteogenesis imperfecta revisited. *Eur J Med Genet.* 2010;53(1):1–5. doi: 10.1016/j.ejmg.2009.10.007.
70. Steiner RD, Pepin M, Byers PH. Studies of collagen synthesis and structure in the differentiation of child abuse from osteogenesis imperfecta. *J Pediatr.* 1996;128(4):542–547. doi: 10.1016/S0022-3476(96)70367-0.
71. Mokete L, Robertson A, Viljoen D, Beighton P. Bruck syndrome: congenital joint contractures with bone fragility. *J Orthop Sci.* 2005;10(6):641–646. doi: 10.1007/s00776-005-0958-9.
72. Colombi M, Dordoni C, Cinquina V, et al. A classical Ehlers-Danlos syndrome family with incomplete presentation diagnosed by molecular testing. *Eur J Med Genet.* 2018;61(1):17–20. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.005.
73. Cole DE, Carpenter TO. Bone fragility, craniosynostosis, ocular proptosis, hydrocephalus, and distinctive facial features: a newly recognized type of osteogenesis imperfecta. *J Pediatr.* 1987;110(1):76–80. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80292-5.
74. Frontali M, Stomeo C, Dallapiccola B. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: report of three affected sibs and an overview. *Am J Med Genet.* 1985;22(1):35–47. doi: 10.1002/ajmg.1320220104.
75. Lee DH, Wenkert D, Whyte MP, et al. Congenital blindness and osteoporosis-pseudoglioma syndrome. *J AAPOS.* 2003;7(1):75–77. doi: 10.1067/mpa.2003.S109185310300051X.
76. Teebi AS, Al-Awadi SA, Marafie MJ, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome with congenital heart disease: a new association. *J Med Genet.* 1988;25(1):32–36. doi: 10.1136/jmg.25.1.32.
77. Hussain MM, Strickland DK, Bakillah A. The mammalian low-density lipoprotein receptor family. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:141–172. doi: 10.1146/annurev.nutr.19.1.141.
78. Allen CM, Claman L, Feldman R. The acro-osteolysis (Hadju-Cheney) syndrome. Review of the literature and report of a case. *J Periodontol.* 1984;55(4):224–229. doi: 10.1902/jop.1984.55.4.224.
79. Armstrong L, Jimenez C, Hunter AG. A boy with developmental delay, malformations, and evidence of a connective tissue disorder: possibly a new type of cutis laxa. *Am J Med Genet.* 2003;119A:57–62. doi: 10.1002/ajmg.a.10175.
80. Paul R, Kapoor S, Puri R, Bijarnia S. Gerodermia osteodysplastica. *Indian J Pediatr.* 2004;71(12):e77–79.
81. Villa A, Pangrazio A, Caldana E, et al. Prognostic potential of precise molecular diagnosis of Autosomal Recessive Osteopetrosis with respect to the outcome of bone marrow transplantation. *Cytotechnology.* 2008;58(1):57–62. doi: 10.1007/s10616-008-9165-9.
82. Wilson C, Vellodi A. Autosomal recessive osteopetrosis: diagnosis, management, and outcome. *Arch Dis Child.* 2000;83(5):449–452. doi: 10.1136/adc.83.5.449.
83. Pettifor JM. *Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children.* In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, editors. *Vitamin D.* 2nd ed. Boston, MA, USA: Elsevier Academic Press; 2005. pp. 1065–1084. doi: 10.1016/b978-012252687-9/50068-1.
84. Krassas GE. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;900:409–412. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06253.x.
85. Kim JW, Simmer JP. Hereditary dentin defects. *J Dent Res.* 2007;86(5):392–399. doi: 10.1177/154405910708600502.
86. Walter JD. The use of overdentures in patients with dentinogenesis imperfecta. *J Paediatr Dent.* 1988;4(1):17–25.
87. Butler WT. Dentin matrix problems. *Eur J Oral Sci.* 1998;106:204–210. doi: 10.1111/j.1600-0722.1998.tb02177.x.
88. Robinson C, Collins MT, Boyce AM. Fibrous dysplasia/McCune-Albright Syndrome: clinical and translational perspectives. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(5):178–186. doi: 10.1007/s11914-016-0317-0.
89. Prie D, Huart V, Bakouh N, et al. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. *N Engl J Med.* 2002;347(13):983–991. doi: 10.1056/NEJMoa020028.
90. Baum M. Renal fanconi syndrome secondary to deferasirox: where there is smoke there is fire. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(7):525–526. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181ec0c4d.
91. Klusmann M, Van't Hoff W, Monsell F, Offiah AC. Progressive destructive bone changes in patients with cystinosis. *Skeletal Radiol.* 2014;43(3):387–391. doi: 10.1007/s00256-013-1735-z.
92. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(3):R53–R77. doi: 10.1530/ERC-11-0006.
93. Reyes-Múgica M, Arnsmeier SL, Backeljauw PF, et al. Phosphaturic mesenchymal tumor-induced rickets. *Pediatr Dev Pathol.* 2000;3(1):61–69. doi: 10.1007/s100240050008.
94. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Bone Rep.* 2017;7:90–97. doi: 10.1016/j.bonr.2017.09.002.

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.А. Вишнёва¹, В.Г. Калугина¹, А.А. Алексеева¹,
Ю.Г. Левина¹, Е.А. Добрынина¹, К.Е. Эфендиева¹, К.С. Волков¹

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Современные возможности терапии хронической крапивницы у детей

Контактная информация:

Калугина Вера Геннадьевна, врач аллерголог-иммунолог отделения стационарозамещающих технологий ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-12, e-mail: v-starikova@mail.ru

Статья поступила: 23.05.2018 г., принята к печати: 28.06.2018 г.

Хроническая крапивница у детей — одно из недооцененных по своей тяжести и влиянию на качество жизни заболеваний. В мировой научной литературе крайне мало информации об эпидемиологии, и этиологии хронической крапивницы. Антигистаминные препараты 2-го поколения являются ведущими в терапии хронической крапивницы, однако исследований по применению других видов лечения у детей при данной патологии недостаточно. Резистентность к стандартной терапии и высоким дозам антигистаминных препаратов — одна из проблем ведения как взрослых пациентов, так и детей. Омализумаб — первый генно-инженерный биологический препарат для лечения резистентной к стандартной терапии хронической крапивницы, разрешен к применению у детей с 12 лет. Необходимы дальнейшие исследования по эффективности его применения при хронической крапивнице, в том числе с оценкой безопасности у педиатрической группы пациентов.

Ключевые слова: дети, подростки, хроническая крапивница, качество жизни, клинические рекомендации, антигистаминные препараты 2-го поколения, резистентность, омализумаб, циклоспорин А.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Калугина В.Г., Алексеева А.А., Левина Ю.Г., Добрынина Е.А., Эфендиева К.Е., Волков К.С. Современные возможности терапии хронической крапивницы у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (3): 233–237. doi: 10.15690/pf.v15i3.1903)

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным мировым статистическим данным, сохраняется тенденция увеличения распространенности аллергических заболеваний, в том числе крапивницы [1]. По прогнозам Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organisation, WAO), 20% насе-

ления планеты в будущем будут иметь минимум один эпизод крапивницы в течение жизни [1].

В последние десятилетия в некоторых странах наблюдается увеличение частоты госпитализаций из-за крапивницы [2]. По данным ретроспективного анализа госпитализаций пациентов с аллергическими заболева-

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena A. Vishneva¹, Vera G. Kalugina¹, Anna A. Alekseeva¹,
Yuliya G. Levina¹, Elena A. Dobrynina¹, Kamilla E. Efendieva¹, Konstantin S. Volkov¹

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Modern Possibilities of Chronic Urticaria Therapy in Children

Chronic urticaria in children is one of the diseases that are underestimated in their severity and impact on the quality of life. The world academic literature data gives very little information on epidemiology, etiology of chronic urticaria, and researches on application of various therapies in children with the studied disease. Second-generation antihistamines are the leading medications in the therapy of chronic urticarial; however, there are not enough studies on the use of other treatment options in children with this pathology. Resistance to standard therapy and to high doses of antihistamines is one of the problems of managing both adult patients and children. Omalizumab is the first genetically engineered biologic drug for treating chronic urticaria resistant to standard therapy; the pharmaceutical can be administered in children over 12 years. Further research on the drug efficacy in chronic urticaria is required including safety rate evaluation in the pediatric group of patients.

Key words: children, adolescents, chronic urticaria, quality of life, clinical guidelines, second-generation antihistamines, resistance, omalizumab, cyclosporin A.

(For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Kalugina Vera G., Alekseeva Anna A., Levina Yuliya G., Dobrynina Elena A., Efendieva Kamilla E., Volkov Konstantin S. Modern Possibilities of Chronic Urticaria Therapy in Children. *Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (3): 233–237. doi: 10.15690/pf.v15i3.1903)

ниями, проведенного в Австралии в 1993–1994 и 2004–2005 гг., наиболее часто с обострением или впервые возникшим эпизодом крапивницы в больницу попадали дети в возрасте от 0 до 4 лет [2]. Отмечен выраженный рост госпитализаций с крапивницей между исследуемыми годами во всех возрастных группах, но самым высоким он был среди лиц в возрасте 15–34 лет [2].

Хроническая крапивница — заболевание, недооцененное по своей тяжести и влиянию на качество жизни детей и подростков, что может быть связано с ее низкой (0,1–3%) распространенностью [3, 4]. Хроническая крапивница выражено снижает качество жизни ребенка, ухудшает ночной сон, влияет на успеваемость в школе, в том числе из-за пропусков занятий в связи с частыми обострениями [5, 6]. Заболевание оказывает отрицательное влияние на качество жизни не только самого ребенка, но и его семьи и окружения [1, 7].

Официальных статистических данных по распространенности и эпидемиологии хронической крапивницы у детей в Российской Федерации не было найдено (поиск осуществлялся в базе данных e-library.ru), что может быть связано как с частым и длительным ведением пациентов педиатрами, а не специалистами-аллергологами, так и с наблюдением таких детей в условиях местного здравоохранения вместо направления их в крупные федеральные и региональные центры с лучшими диагностическими и терапевтическими возможностями.

Анализ современной зарубежной научной литературы также показал недостаток исследований в области лечения хронической крапивницы у детей и подростков (для поиска использована база данных PubMed) [4, 7], при этом основной проблемой являются формы заболевания, резистентные к терапии антигистаминными препаратами, когда на основании отечественных или международных клинических рекомендаций вынужденно (*off label*) назначаются их высокие дозы [7, 8]. Учитывая наличие пациентов, страдающих тяжелыми формами хронической крапивницы, резистентными к стандартной терапии, продолжается поиск и разработка новых лекарственных средств [1, 7]. В первую очередь разработки ведутся в классе генно-инженерных биологических препаратов, которые уже успешно применяются для лечения различных хронических заболеваний, в том числе аллергических [9]. Большим прорывом в терапии хронической крапивницы, особенно в педиатрической практике, стал иммунобиологический препарат омализумаб, который ранее успешно использовался только для лечения тяжелых и среднетяжелых форм атопической персистирующей бронхиальной астмы [10].

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ

За последние годы изменились подходы как к диагностике хронической крапивницы, так и к ее терапии: снижено число исследуемых анализов у пациентов, не рекомендована жесткая гипоаллергенная диета без указаний на пищевую аллергию в анамнезе, исключен ряд ранее применяемых препаратов и их комбинаций [7, 8]. Однако, дифференциальная диагностика требует осторожности в отношении системных заболеваний или генетических аутовоспалительных синдромов, при которых хроническая крапивница может выступать одним из симптомов [7, 8].

Патофизиологические механизмы развития хронической крапивницы у детей и взрослых схожи [7]. До настоящего времени обсуждаются различные этиологические теории возникновения заболевания, одна из предпо-

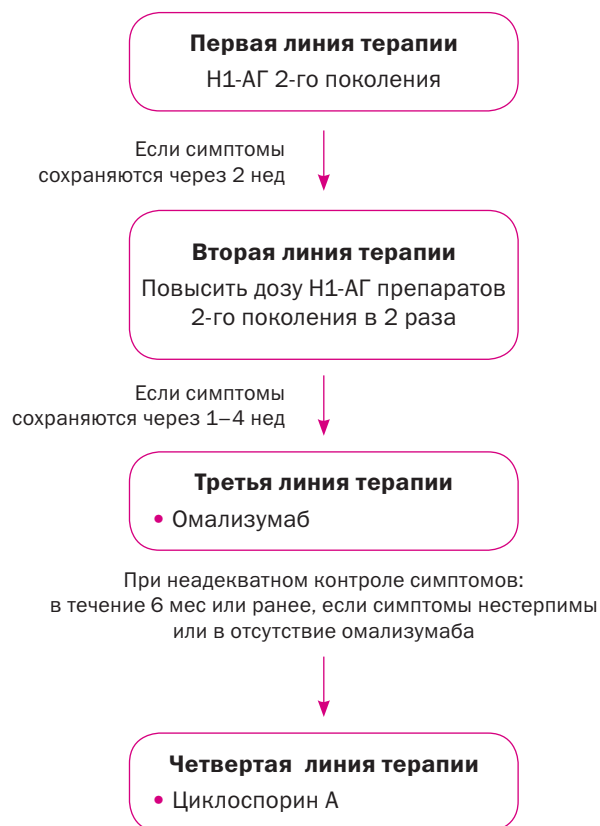
лагаемых — аутоиммунная. Известно, например, что у 35–40% детей и подростков, страдающих хронической крапивницей, обнаруживаются аутоантитела к высокоаффинному рецептору FcεRI, примерно на том же уровне, что и у взрослых пациентов [11, 12]. У 5–10% детей и подростков также выявляются аутоантитела к иммуноглобулину (Immunoglobulin, Ig) E [11, 12]. В пользу аутоиммунного механизма заболевания у этих больных свидетельствует и прямая связь с повышением уровня антитиреоидных аутоантител [13]. В половине случаев, когда этиологический фактор хронической крапивницы установить не удается [14], ее предлагают считать идиопатической [7, 14].

В последнем пересмотре Международного консенсуса по хронической крапивнице, опубликованном в начале 2018 г. в журнале *Allergy*, уточнены диагностические и лечебные мероприятия по ведению данного заболевания [7], схожие для детей и взрослых пациентов (рис.) [8]. Однако, до настоящего времени ряд вопросов все еще остается нерешенным. В частности, сохраняется неопределенность в безопасности использования длительной терапии высокими дозами антигистаминных препаратов у детей при тяжелых формах хронической крапивницы.

Наиболее часто используемой шкалой для оценки степени тяжести крапивницы и контроля над симптомами является индекс активности крапивницы за 7 сут (ИАК7) [7], который позволяет объективно оценить состояние пациента и ответ на проводимую терапию в соответствии с суммарной оценкой основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) каждые 24 ч за 7 последовательных суток (табл.) [7, 8].

Рис. Ступенчатая терапия крапивницы [8]

Fig. Stepwise urticaria therapy



Примечание. H1-АГ — антигистаминные препараты.

Note. H1-AH — antihistamines.

Таблица. Оценка Индекса активности крапивницы за 7 сут*
Table. The assessment of the Urticaria Activity Score for 7 days*

Баллы	Количество волдырей	Кожный зуд
0	Отсутствуют	Отсутствует
1	Малое (<20 волдырей за 24 ч)	Слабый (имеется, но не беспокоит)
2	Умеренное (20–50 волдырей за 24 ч)	Умеренный (беспокоит, но не оказывает существенного влияния на повседневную деятельность или сон)
3	Большое (>50 волдырей за 24 ч или большая поверхность, состоящая из волдырей)	Сильный (выраженный зуд, значительно влияет на повседневную деятельность и/или сон)

Примечание. Индекс активности крапивницы 7 (ИАК7) подсчитывается следующим образом: сумма баллов за сутки — от 0 до 6, за неделю — максимально 42 балла.

Note. The Urticaria Activity Score 7 (UAS7) is calculated as follows: the sum of points for the day — from 0 to 6, for the week — maximum 42 points.

Алгоритм терапии хронической крапивницы как у взрослых, так и у детей, ступенчатый [7, 8] (см. рис.). Первой линией терапии у детей являются антигистаминные препараты второго поколения, наиболее часто используемые из них — цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, лоратадин, рупатадин [7, 8]. Антигистаминные препараты первого поколения не рекомендованы к применению в педиатрической практике вследствие выраженных и доказанных побочных эффектов (седативный, антихолинергический) [7]. Не рекомендовано также использование комбинации H1- и H2-антигистаминных препаратов [7, 11]. При неэффективности использования стандартных доз антигистаминных препаратов второго поколения и сохранении симптомов крапивницы второй ступенью терапии является увеличение их дозы в зависимости от веса и возраста ребенка [7, 8]: в отечественных рекомендациях это двукратное увеличение, в зарубежных — до 4 раз. К сожалению, от 25 до 50% пациентов не отвечают на данную терапию [15]. Ведение детей, страдающих идиопатической крапивницей, резистентной к терапии увеличенными дозами антигистаминных препаратов, представляет собой наибольшую сложность [6, 7, 16]. В этих случаях рекомендовано использование препаратов третьей и четвертой ступени терапии соответственно — омализумаба и циклоспорина А [7, 8].

Циклоспорин А показал свою эффективность в плацебоконтролируемом исследовании с участием взрослых пациентов с диагнозом хронической спонтанной крапивницы [17]. Механизм действия циклоспорина А при хронической крапивнице связан с ингибированием высвобождения гистамина из тучных клеток, вызываемого анти-IgE антителами, а также с подавлением синтеза простагландинов [18]. Купирование симптомов хронической крапивницы происходит уже через 2–4 нед от начала применения циклоспорина А [19]. В педиатрической практике циклоспорин А показал эффективность при лечении тяжелых форм заболевания, резистентных к антигистаминным препаратам [20], однако его применение ограничивается из-за развития у детей побочных эффектов (изменение функций почек, повышение артериального давления). Циклоспорин А рекомендовано использовать при неэффективности или в связи с отсутствием омализумаба, который находится в лечебном алгоритме на ступень выше и на сегодняшний день является основным средством терапии тяжелой формы хронической крапивницы [7, 8].

Антилейкотриеновые препараты ранее входили в алгоритм лечения хронической крапивницы [21], однако в последние годы была показана низкая эффективность их применения при данном заболевании. В новом Международном консенсусе по ведению крапивницы препараты этой группы предлагается использовать ограниченно [7]. Согласно инструкциям, в показаниях к применению препаратов циклоспорин А и монтелукаст отсутствует крапивница. Однако, их применение прописано в международных рекомендациях и возможно назначение *off label* по совместному решению врачебной комиссии и Локального этического комитета медицинской организации при наличии подписанного информированного согласия родителями или пациентом после достижения им возраста 14 лет [7, 8].

При тяжелых обострениях хронической крапивницы допустимо применение системных глюкокортикостероидов коротким курсом до 7–10 сут на любой ступени терапии [7, 8].

ОМАЛИЗУМАБ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ У ДЕТЕЙ

Наиболее предпочтительным препаратом для лечения тяжелых форм хронической крапивницы, резистентных к высоким дозам антигистаминных препаратов, является генно-инженерный биологический препарат омализумаб [7], продемонстрировавший высокие эффективность и безопасность в терапии тяжелой и среднетяжелой формы атопической бронхиальной астмы у детей с 6-летнего возраста как в исследовании, так и в реальной практике [22]. В Российской Федерации в 2016 г. также опубликованы результаты длительного, более 4 лет, применения омализумаба при тяжелой бронхиальной астме у детей в возрасте старше 6 лет [23]: были показаны сокращение количества госпитализаций из-за обострений астмы, снижение объема базисной терапии, а также улучшение качества жизни детей, получавших данную терапию.

На сегодняшний день омализумаб — единственный генно-инженерный биологический препарат, разрешенный к применению у подростков с 12 лет при хронической крапивнице, резистентной к терапии антигистаминными препаратами [24, 25]. Он превосходит циклоспорин не только по эффективности, но и, что особенно важно, по безопасности, о чем сообщалось выше [7]. Согласно последнему пересмотру Международного консенсуса по

* Рубрикатор Министерства здравоохранения РФ: <http://cr.rosminzdrav.ru>; Клинические рекомендации Союза педиатров России: <http://www.pediatr-russia.ru>

крапивнице, омализумаб — препарат выбора в случаях неэффективности высоких доз антигистаминных препаратов [7].

Механизм действия омализумаба при хронической крапивнице не до конца изучен. Препарат воздействует на высокоаффинные ($Fc\epsilon R1\alpha$) и низкоаффинные (CD23) рецепторы, которые находятся на тучных клетках и базофилах, вызывая диссоциацию связанного с ними IgE, предотвращая, таким образом, выброс клеточно-активных веществ [26]. В ответ на введение омализумаба снижается количество экспрессируемых рецепторов $Fc\epsilon R1$ на базофилах и уменьшается количество самих базофилов в коже [27].

В 2011–2012 гг. было проведено несколько двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, в которых принимали участие взрослые и подростки старше 12 лет с хронической крапивницей, получающие терапию омализумабом [28, 29]. Наиболее известные и крупные исследования — ASTERIA I [28, 29], ASTERIA II [28, 29] и GLACIAL [28, 29]. Всего в исследования были включены 975 пациентов, из них подростки составляли 4% [30]. В исследованиях ASTERIA I и ASTERIA II были включены взрослые и подростки, получавшие в качестве терапии стандартные дозы антигистаминных препаратов второго поколения. В данных исследованиях использовались дозы омализумаба 75; 150; 300 мг или плацебо. В исследовании GLACIAL были включены взрослые и подростки, получавшие базисную терапию увеличенными до 4 раз дозами антигистаминных препаратов второго поколения. Дополнительно применяли омализумаб в дозе 300 мг или плацебо. Во всех исследованиях было показано, что наиболее эффективные доза и кратность приема омализумаба для лечения хронической крапивницы у пациентов всех возрастов — 300 мг 1 раз в 4 нед. Доза не зависела от уровня IgE и массы тела пациента. На фоне терапии отмечалось выраженное уменьшение зуда к 12-й нед лечения, которое оценивалось по шкале ИАК7. Полный контроль над симптомами крапивницы (ИАК7 0 баллов) к 12-й нед на фоне терапии 300 мг омализумаба был достигнут у 33; 35 и 44% пациентов, участвовавших в исследованиях GLACIAL, ASTERIA I и ASTERIA II соответственно [28]. Процент выявленных серьезных нежелательных явлений был невысокий (максимум 7,14%) и сопоставим с использованием омализумаба при лечении тяжелой неконтролируемой астмы [28]. Накопленный опыт использования омализумаба у взрослых пациентов с хронической крапивницей за рубежом свидетельствует об эффективности данного препарата примерно в 70% случаев [31]. Подобные данные опубликованы и в России [32].

Обращает на себя внимание небольшое количество подростков, включенных в упомянутые выше исследования по применению омализумаба при хронической крапивнице. До настоящего времени не проведено ни одного рандомизированного контролируемого исследования по применению омализумаба при хронической крапивнице исключительно у детей в возрасте до 18 лет [4]. Небольшое число подростков участвовали в нерандомизированных исследованиях с использованием омализумаба. Например, в исследовании по изучению кратности введения омализумаба и выработке индивидуального режима введения для каждого пациента, проведенном в Дании, принимали участие только 5 подростков старше 12 лет и один десятилетний ребенок [33]. При анализе англоязычной научной литературы (база данных PubMed, поиск по ключевым словам «chronic urticaria children») найдено лишь 5 случаев успешного

использования омализумаба по показанию *off label* при спонтанной и индуцируемой формах крапивницы у детей в возрасте до 12 лет. Канадские ученые совместно с клиникой Шарите в Германии описали случай (девочка, 4 года) тяжелой резистентной идиопатической крапивницы длительностью 2 года, сопровождающейся ангионевротическими отеками, требующими введения эпинефрина и системных стероидов [34]. Проявления были купированы после однократного введения омализумаба в дозе 150 мкг. Описан случай (мальчик, 10 лет) с крайне высокой активностью крапивницы (ИАК7 42 балла) и длительностью заболевания 3 года на фоне применения высоких доз кетотифена, антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов. Через 5 сут после первой инъекции омализумаба у ребенка отмечалось полное исчезновение симптомов болезни [34]. У 10-летней девочки диагностирован случай тяжелой формы крапивницы, резистентной к высоким дозам антигистаминных препаратов, нуждающейся в коротких курсах системных стероидов несколько раз в год [34]. После введения 300 мг омализумаба в течение первых месяцев ИАК7 у ребенка соответствовал 42 баллам. После пересмотра режима введения омализумаба и перехода на введение препарата 1 раз в 2 нед через 1 мес терапии ребенок полностью избавился от симптомов заболевания, при этом антигистаминные препараты были отменены [34]. Опубликован случай успешного применения омализумаба с быстрым купированием симптомов у 11-летнего пациента с крайне тяжелой формой крапивницы, резистентной не только к высоким дозам антигистаминных препаратов, но и к циклоспоруину [35]. Также в литературе встречаются описания терапии омализумабом у детей не только идиопатической (спонтанной) крапивницы, но и индуцированной ее формы, например солнечной [34].

В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва) терапию омализумабом получали 18 подростков в возрасте от 12 до 17 лет с диагнозом «Хроническая крапивница» в период 2016–2018 гг. В настоящее время полученные данные анализируются и в скором времени будут опубликованы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на невысокую распространенность хронической крапивницы у детей в мире, данное заболевание часто недооценивается врачами и выражено ухудшает качество жизни ребенка. В последние годы достигнут прогресс в понимании этиологии и механизмов развития данной патологии у детей и подростков, оптимизированы подходы к ведению этой группы пациентов, используются новые технологии в терапии. Проведенные исследования показывают эффективность и безопасность применения генно-инженерных биологических препаратов у детей и подростков. Важно проведение дальнейших исследований с целью уточнения возможности использования омализумаба в лечении разных подтипов крапивницы и оптимальной длительности применения у подростков и детей. Необходимы дальнейшие мониторинг нежелательных побочных явлений и оценка эффективности длительного применения омализумаба.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний

Пьер Фабр, Genzyme Europe B. V., ООО «Астра зене-ка Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», «Bionorica», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ПДДевелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sanchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J.* 2012;5(11):125–147. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182758d6c.
2. Poulos LM, Waters AM, Correll PK, et al. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):878–884. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.040.
3. Pite H, Wedi B, Borrego LM, et al. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(5):500–508. doi: 10.2340/00015555-1573.
4. Ulrich W. Anti-IgE for chronic urticaria — are children little adults after all? *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(6):488–489. doi: 10.1111/pai.12424.
5. Yilmaz EA, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, et al. The persistence of chronic spontaneous urticaria in childhood is associated with the urticaria activity score. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(2):136–142. doi: 10.2500/aap.2017.38.4029.
6. Greenberger PA. Chronic urticaria: new management options. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):31. doi: 10.1186/1939-4551-7-31.
7. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy.* 2018. doi: 10.1111/all.13397.
8. Клинические рекомендации. Крапивница у детей. — М.: 2016. [Klinicheskie rekomendatsii. Krapivnitsa u detei. Moscow; 2016. (In Russ).]
9. Liu JK. The history of monoclonal antibody development — progress, remaining challenges and future innovations. *Ann Med Surg (Lond).* 2014;3(4):113–116. doi: 10.1016/j.amsu.2014.09.001.
10. Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, et al. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma. *Allergol Int.* 2017;66(1):106–115. doi: 10.1016/j.alit.2016.06.004.
11. Moolani Y, Lynde C, Sussman G. Advances in understanding and managing chronic urticaria. *F1000Res.* 2016;5. doi: 10.12688/f1000research.7246.1.
12. Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, et al. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(2):341–344. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61245-8.
13. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, et al. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(12):1196–1208. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.003.
14. Poddighe D, De Amici M, Marseglia GL. Spontaneous (autoimmune) chronic urticaria in children: current evidences, diagnostic pitfalls and therapeutic management. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2016;10(1):34–39. doi: 10.2174/1872213X10666160219163502.
15. Ben-Shoshan M. Omalizumab: not only for asthma. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2008;2(3):191–201. doi: 10.2174/187221308786241910.
16. Neverman L, Weinberger M. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(4):434–438. doi: 10.1016/j.jaip.2014.04.011.
17. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol.* 2000;143(2):365–372. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03664.x.
18. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol.* 1992;98(5):800–804. doi: 10.1111/1523-1747.ep12499960.
19. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):586–599. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.017.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.А. Вишнёва

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

В.Г. Калугина

<https://orcid.org/0000-0002-3781-866>

А.А. Алексеева

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

20. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(4):409–413. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00869.x.
21. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69(7):868–887. doi: 10.1111/all.12313.
22. Kuprys-Lipinska I, Kuna P. Loss of asthma control after cessation of omalizumab treatment: real life data. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014;31(1):1–5. doi: 10.5114/pdia.2014.40553.
23. Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Добрынина Е.А., и др. Первые результаты длительного динамического мониторинга детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения // *Педиатрическая фармакология.* — 2016. — Т.13. — №6 — С. 554–559. [Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Dobrynina EA, et al. Primary results of long-term dynamic monitoring of children with bronchial asthma of uncontrolled severe persistent course. *Pediatric pharmacology.* 2016;13(6):554–559. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i6.1668.
24. Novartis Institutes for Bio Medical Research: “Novartis Announces US FDA Approval of Xolair® for Chronic Idiopathic Urticaria (CIU)”. Novartis Media Relations, 2014.
25. ГРЛС. Инструкция к препарату Ксолар. [GRLS. Instruksiya k preparatu Ksolar. (In Russ).] Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%BA%D1%81%D0%BE%D0%BB%D0%B0%D1%80>. Ссылка активна на 12.05.2018.
26. Davies AM, Allan EG, Keeble AH, et al. Allosteric mechanism of action of the therapeutic anti-IgE antibody omalizumab. *J Biol Chem.* 2017;292(24):9975–9987. doi: 10.1074/jbc.M117.776476.
27. Deza G, Bertolin-Colilla M, Pujol RM, et al. Basophil FcεRI expression in chronic spontaneous urticaria: a potential immunological predictor of response to Omalizumab therapy. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(6):698–704. doi: 10.2340/00015555-2654.
28. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924–935. doi: 10.1056/NEJMoa1215372.
29. Casale TB, Bernstein JA, Maurer M, et al. Similar efficacy with Omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite different background therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(5):743–750. doi: 10.1016/j.jaip.2015.04.015.
30. Goldstein S, Gabriel S, Kianifard F, et al. Clinical features of adolescents with chronic idiopathic or spontaneous urticaria: review of omalizumab clinical trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(4):500–504. doi: 10.1016/j.anai.2017.02.003.
31. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci.* 2014;73(1):57–62. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.011.
32. Данилычева И.В., Шульженко А.Е. Тяжелая крапивница // *Российский аллергологический журнал.* — 2017. — Т.14. — №3 — С. 64–75. [Danilycheva IV, Shulzhenko AE. Severe urticaria. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal.* 2017;14(3):64–75. (In Russ).]
33. Uysal P, Eller E, Mortz CG, Bindsløv-Jensen C. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: dose interval should be individualized. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):914–915e912. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.015.
34. Netchiporouk E, Nguyen CH, Thuraisingham T, et al. Management of pediatric chronic spontaneous and physical urticaria patients with omalizumab: case series. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(6):585–588. doi: 10.1111/pai.12407.
35. Asero R, Casalone R, Iemoli E. Extraordinary response to omalizumab in a child with severe chronic urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2014;46(1):41–42. doi: 10.23822/euranna-ci.1764-1489.36.

П.В. Хроленко¹, Е.Ю. Дьяконова¹, А.Н. Сурков¹, А.А. Гусев¹, Т.А. Прудникова¹,
А.С. Бекин¹, Е.А. Романова¹, Е.А. Кулебина¹, Е.Л. Туманова^{1, 2}, К.А. Куликов¹,
И.В. Дворяковский¹, Д.С. Русинова¹

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Современные возможности эндохирургической биопсии у детей с хроническими болезнями печени*

Контактная информация:

Хроленко Полина Владимировна, аспирант ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1Б, тел.: +7 (499) 134-06-12, e-mail: polinakhrolenko@gmail.com

Статья поступила: 29.03.2018 г., принята к печати: 28.06.2018 г.

Хронические болезни печени у детей представляют обширную, неоднородную по этиопатогенетическим признакам и клинической картине группу патологических состояний, неуклонно прогрессирующих с развитием цирроза и декомпенсацией печеночных функций, что в конечном итоге может потребовать ортотопической трансплантации. Несмотря на внедрение множества неинвазивных методов обследования, биопсия остается ключевым методом диагностики гистопатологических изменений печени. В статье отражены современные представления об эффективности и безопасности различных методов биопсии печени у детей. Приведены данные сравнительного анализа информативности гепатобиоптатов, полученных посредством различных методик пункции (чрескожной, трансъюглярной, лапароскопической).

Ключевые слова: дети, хронические болезни печени, биопсия, диагностика, безопасность.

(Для цитирования: Хроленко П.В., Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н., Гусев А.А., Прудникова Т.А., Бекин А.С., Романова Е.А., Кулебина Е.А., Туманова Е.Л., Куликов К.А., Дворяковский И.В., Русинова Д.С. Современные возможности эндохирургической биопсии у детей с хроническими болезнями печени. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (3): 238–248. doi: 10.15690/pf.v15i3.1904)

ВВЕДЕНИЕ

Хронические болезни печени (ХБП) — обобщающее название обширной, неоднородной по этиопатогенетическим признакам и клинической картине группы патологических состояний, быстро прогрессирующих с развитием цирроза и декомпенсацией функций печени

[1–3]. От своевременной верификации диагноза и определения стадии процесса зависят эффективность терапии и качество жизни пациентов. Несмотря на внедрение множества неинвазивных диагностических методов обследования, биопсия остается ключевым методом диагностики гистопатологических изменений печени [4, 5].

Polina V. Khrolenko¹, Elena Y. Dyakonova¹, Andrej N. Surkov¹, Aleksej A. Gusev¹, Tat'yana A. Prudnikova¹, Aleksandr S. Bekin¹, Ekaterina A. Romanova¹, Elena A. Kulebina¹, Elena L. Tumanova^{1, 2}, Kirill A. Kulikov¹, Igor' V. Dvoryakovskij¹, Dina S. Rusinova¹

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

² Pirogov Russian National Research Medical University Moscow, Russian Federation

Modern Possibilities of Endosurgical Biopsy in Children with Chronic Liver Diseases

Chronic liver diseases in children are a group of pathological conditions which varies greatly in etiopathogenetic features heterogeneity and clinical picture, tends to progress if associated with cirrhosis and decompensate hepatic functions consequently following by orthotopic transplantation. Despite the introduction of many non-invasive methods of examination, biopsy continues to be a standard in the diagnosis of histopathological changes in liver tissue. The article reflects modern ideas about the efficacy and safety of various methods of liver biopsy in children. Comparative analysis results on the informative value of hepatobiopates obtained by various puncture techniques are provided.

Key words: chronic liver diseases, liver biopsy, children.

(For citation: Khrolenko Polina V., Dyakonova Elena Y., Surkov Andrej N., Gusev Aleksej A., Prudnikova Tat'yana A., Bekin Aleksandr S., Romanova Ekaterina A., Kulebina Elena A., Tumanova Elena L., Kulikov Kirill A., Dvoryakovskij Igor' V., Rusinova Dina S. Modern Possibilities of Endosurgical Biopsy in Children with Chronic Liver Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (3): 238–248. doi: 10.15690/pf.v15i3.1904)

* В тексте использованы фрагменты рукописи, опубликованной соавторами настоящей статьи ранее: Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Потапов А.С., Кучеренко А.Г., Туманова Е.Л. Особенности мониторинга фиброза и цирроза у детей с хроническими болезнями печени. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(2):31–35.

Подробный анализ литературных источников с точки зрения вариабельности патоморфологических проявлений при различных ХБП позволяет сделать вывод о неоднозначности требований относительно размеров биоптата в зависимости от этиологии поражения печени. Недостаточное количество, а в отдельных случаях и низкое качество биопсийного материала ставят вопрос о целесообразности проведения чрескожных пункций печени у детей [1, 6, 7]. Трансвенозный доступ в педиатрической практике применяют редко ввиду малого диаметра сосудов [8]. Альтернативным методом получения образца печеночной ткани может являться лапароскопическая биопсия, проведение которой позволяет получить биоптат необходимого для полноценной оценки патологических изменений размера из наиболее измененных участков паренхимы. Одно из главных преимуществ биопсии печени под лапароскопическим контролем — возможность предварительной ревизии органов брюшной полости с оценкой состояния кишечника, что особенно актуально в случаях аутоиммунных поражений печени, часто ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника [9].

Необходимо учитывать, что выполнение инвазивных манипуляций у пациентов с ХБП сопряжено с повышенным риском развития осложнений. Возможность проведения пункционной биопсии ограничивается широким спектром противопоказаний, включающим нарушения системы гемостаза, асцит и др. Краевая резекция гепатобиоптата под лапароскопическим контролем позволяет избежать развития осложнений, обусловленных наличием коагулопатий, а возможность ультразвуковой коагуляции под визуальным контролем обеспечивает быструю остановку кровотечения [10].

Таким образом, выбор оптимального метода биопсии печени, обеспечивающего получение гистологического материала, достаточного для полноценной оценки патологических изменений, а также позволяющего избежать развития жизнеугрожающих осложнений, является одним из первостепенных вопросов диагностики и лечения ХБП у детей.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ МЕТОДОВ БИОПСИИ ПЕЧЕНИ

Первые научные гипотезы о практической значимости и методике проведения биопсии печени встречаются в работах французского врача A. Vernois, датированных 1844 г. [10]. Немецкий клиницист и патолог F. Frerichs в своей монографии «О диабете» подробно описал биопсию печени, успешно проведенную P. Ehrlich в 1884 г. [11]. В 1895 г. результаты морфологического исследования серий гепатобиоптатов были опубликованы L. Lucatello. Данные о первой пункционной биопсии печени и селезенки, выполненной F. Schupfer, датированы 1907 г. Дальнейшее развитие методик биопсии связано с процессом модификации биопсийных игл, что было отражено в работах A. Josefson (1920 г.), A. Bingel (1923 г.), J. Olivet (1926 г.). В 1957 г. G. Menghini была разработана методика, благодаря которой стало возможным проведение пункции печени за гораздо более короткий промежуток времени. Метод, названный им «односекундной пункционной биопсией», получил высокую оценку и широкое распространение. Параллельно с продолжающимся успешным внедрением новых и модификаций уже разработанных способов биопсии печени совершенствовались и визуализационные методы обследования, что дало возможность выполнять пункцию под контролем ультразвукового исследования и компью-

терной томографии в режиме реального времени. Это позволило снизить вероятность повреждения крупных сосудов и расположенных рядом органов [10, 12]. В 1976 г. J. Naaga и R. Alfidì впервые провели прицельную пункционную биопсию очагового поражения печени под контролем компьютерной томографии [13]. Пункция по Menghini при эхографическом ассистировании впервые проведена L. Greiner и F. Franken в 1983 г. и до настоящего времени считается методом выбора при получении биопсийного материала [14]. Диагностическая ценность транскутанной пункции оставалась бесспорной на протяжении последних десятилетий. Однако опасность развития жизнеугрожающих состояний, сопровождавших проведение пункции, побуждало исследователей к поиску новых способов проведения биопсии печени [10].

Наличие повышенного риска гемостатических осложнений при проведении пункции у пациентов с ХБП привело к появлению новой методики биопсии чрезвенозным доступом. Трансъюгулярная пункция впервые описана C. Dotter в 1964 г. [9], а в 1967 г. — успешно выполнена (под контролем мониторинга электрокардиограммы) W. Hanafee у взрослых и детей, находившихся в группе высокого риска (с повышенной вероятностью развития кровотечения, асцитом, выраженным ожирением, большим количеством интраабдоминальных спаек) [10]. О возможности проведения биопсии печени через бедренную вену впервые сообщил M. Mewissen в 1988 г. Некоторые исследователи считают трансфеморальный доступ более безопасным и эффективным [15]. Однако недостаточное в отдельных случаях количество биопсийного материала, отсутствие возможности адекватной макроскопической оценки печени при транскутанном или трансвенозном доступе привело к появлению новых способов получения гепатобиоптатов (трансвенозная и лапароскопическая биопсия) [16].

Развитие лапароскопии как эксплоративной методики, используемой в дифференциальной диагностике ХБП, связано с именем немецкого гастроэнтеролога H. Kalk. Разработка лапароскопической техники получения биоптата печени начата им с 1928 г., а его научные работы впоследствии имели решающее значение в развитии представлений о печеночной пункции в Европе [9]. Сведения о результатах первых лапароскопических краевых резекций печени, получивших широкое распространение в хирургической практике, датированы 1992 г. и принадлежат M. Gagner [9].

МЕТОДЫ БИОПСИИ ПЕЧЕНИ

Пункционная биопсия

Пункционная биопсия печени — быстрый и относительно несложный с технической точки зрения способ получения образца ткани, имеющий в то же время ряд существенных потенциальных недостатков, таких как высокий риск развития осложнений (внутрибрюшное и внутripеченочное кровотечение, пневмо- и гемоторакс, желчный перитонит) и малый размер получаемого гепатобиоптата [17–19]. Пункционная биопсия печени выполняется с помощью аспирационных (Menghini, Jamshidi, Klatskin) и режущих (Tru-cut, Vim-Silverman) игл. При этом качество извлеченного гепатобиоптата может быть разным [20]. Так, согласно оценке G. Kalambokis с соавт. (2007), пунктаты, полученные с помощью игл Tru-cut в сравнении с иглами Menghini, больше по длине, менее фрагментированы и более информативны [21].

Результаты экспериментального исследования безопасности и игл для аспирационной биопсии печени, проведенного В. Ившиным и соавт. (2009), свидетельствуют,

что применение в клинической практике тонких (0,8 мм) игл на этапе введения в паренхиму печени потенциально более опасно в плане развития разрыва паренхимы печени [22]. Наибольший риск имеется при пункции поверхностно расположенных образований. Введение тонкой иглы в паренхиму печени, взятие биопсийного материала, удаление иглы из паренхимы печени необходимо выполнять быстро и заканчивать процедуру до первого дыхательного движения больного. Применение игл среднего и крупного диаметра менее опасно в плане разрыва паренхимы органа, поэтому биопсия может продолжаться дольше. Для снижения риска кровотечения выведение игл среднего и большого диаметра возможно в 2 этапа: сначала из очагового образования в паренхиму печени, а через несколько минут — полностью. Задержка иглы в паренхиме печени на фоне неглубокого дыхания способствует тромбированию пункционного канала, однако риск разрыва паренхимы невелик [22].

В настоящее время пункционная биопсия печени проводится под ультразвуковым контролем [23, 24]. После определения места пункции между передней и средней подмышечными линиями в области VIII–IX межреберья производится надрез кожи, через который на высоте выдоха пункционную иглу проводят через подкожную жировую клетчатку и межреберные мышцы. Далее в зависимости от модификации используемой иглы либо посредством создания вакуума с последующим введением иглы в паренхиму и аспирации ткани печени, либо путем срезания столбика ткани с введением иглы на глубину 3–4 см полученный биоптат извлекают. При значительно увеличенных размерах печени проведение пункции возможно также через переднюю брюшную стенку [20].

В работе А. Зубова (2006), проанализировавшего результаты 864 чрескожных пункционных вмешательств на печени, выполненных под контролем ультразвука и компьютерной томографии с использованием цифровой рентгенографии, описаны подходы к выбору оптимального способа лучевой визуализации [25]. Применение средств визуализации должно проводиться на 3 этапах — оценки зоны интереса, навигации вмешательства, контроля осложнений и эффективности лечения. Определено, что ведущий метод ассистирования вмешательства при ХБП — ультразвуковое исследование, однако его применение может быть ограничено трудностями визуализации некоторых объектов. При очаговых поражениях печени и патологии желчевыводящей системы наиболее эффективно сочетанное применение эхографии, компьютерной томографии и рентгенографии на разных этапах выполнения диагностической или лечебной минимально инвазивной процедуры [25]. N. Sainani и соавт. (2014) также указывают на целесообразность применения компьютерной томографии при пункциях печени [26].

Трансвенозная биопсия

Трансвенозная биопсия печени — методика, имеющая преимущество в виде малой инвазивности манипуляции, но редко используемая в педиатрической практике по причине малого диаметра соответствующих сосудов. При проведении биопсии печени трансъюгулярным/трансфеморальным доступом иглу проводят в одну из печеночных вен с дальнейшей пункцией печеночной ткани через стенку сосуда, вследствие чего снижается вероятность развития гематологических осложнений (внутрибрюшное и внутрипеченочное кровотечение) [9, 27]. L. Jeffers и соавт. (2007) сообщают, что при прове-

дении биопсий посредством трансъюгулярного доступа повышается достоверность оценки гистопатологических изменений печени и тем самым снижается риск диагностических ошибок [28]. С другой стороны, исследование E. Cholongitas и соавт. (2006) показало одинаковую информативность биоптатов, полученных как чрескожно, так и трансъюгулярно [29].

Лапароскопическая биопсия

Лапароскопическая биопсия печени — хотя и более затратный с технической и материальной точки зрения способ получения гистологического материала, но позволяет получить высокоинформативный биоптат, а также визуально оценить состояние печени и предупредить развитие таких грозных осложнений, как кровотечение и нарушение целостности других органов [10, 30, 31].

При проведении лапароскопической биопсии печени под эндотрахеальным наркозом, в положении ребенка на спине, после установки троакаров и наложения карбоксиперитонеума проводят осмотр брюшной полости, сальника, петель кишечника. Осматривают правую долю печени, желчный пузырь, круглую и серповидную связки, двенадцатиперстную кишку. Следующим этапом проводят осмотр левой доли печени, селезенки, желудка. В последнюю очередь оценивают состояние органов малого таза (толстой кишки, аппендикса, матки, фаллопиевых труб и яичников, грыжевых отверстий) [32]. Прицельного внимания требуют сосуды большого сальника, серозной оболочки желудка и париетальной брюшины, круглой и серповидной связок, расширение и извитой характер которых служат признаками развития портальной гипертензии. Наиболее заметные коллатеральные пути кровотока, формирующиеся на более поздних стадиях ХБП, визуализируются в диафрагмально-ободочной связке, круглой и серповидной связках с прогрессивной реканализацией пупочной и параумбиликальных вен. Проведение эксплоративной лапароскопии должно включать оценку макроскопических характеристик печени и селезенки: размера, цвета, поверхности капсулы, сосудистого рисунка, однородности структуры [10]. Далее в зависимости от выбранной методики проводят пункцию органа при помощи аспирирующей/режущей иглы либо краевую резекцию фрагмента печени ультразвуковым скальпелем (рис. 1). При этом следует учитывать, что в печени имеются участки, в которых проведение биопсии предпочтительно по причине наименьшего риска развития осложнения (рис. 2).

К преимуществу биопсии под лапароскопическим контролем следует отнести возможность получения фрагмента из наиболее измененных участков печени, оптимального по характеристикам для всех необходимых методов обследования (морфологический, вирусологический, иммуногистохимический) [33–35].

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Гистологическое исследование гепатопунктата включает анализ серии ультратонких срезов методом световой микроскопии [36, 37]. Для адекватной оценки степени выраженности фибротических процессов в печени необходимы специальные окраски препаратов, позволяющие определить разные типы соединительной ткани в биоптате. Коллагеновые волокна окрашиваются пикрофуксином по методу Ван-Гизона, а также трихромовым способом Маллори в различных модификациях; эластические волокна — фуксилином по Харту

Рис. 1. Лапароскопическая биопсия печени (собственное наблюдение)

Fig. 1. Laparoscopic liver biopsy (author's observation)

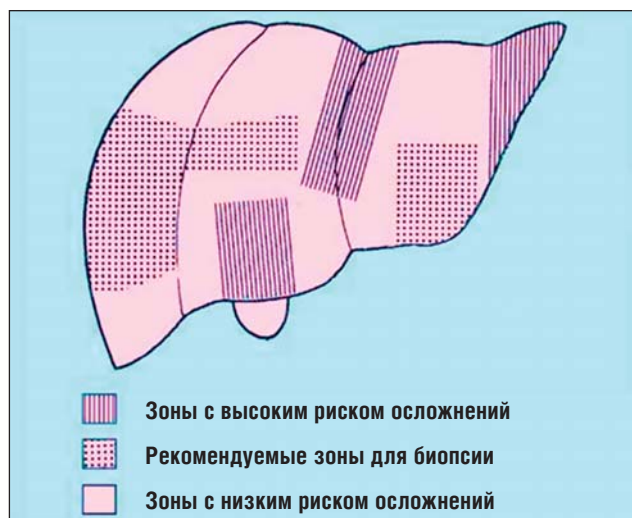


Примечание. Краевая резекция фрагмента печени выполняется ультразвуковым скальпелем.

Note. Wedge liver resection is performed by an ultrasonic scalpel.

Рис. 2. Участки печени с различным риском развития осложнений при проведении биопсии

Fig. 2. Liver sites with different risk of complications during biopsy



Примечание. Адаптировано из [10].

Note. Adapted from [10].

или орсеином по Унна-Тенцеру; ретикулярные (аргиروفильные) волокна — путем импрегнации серебром по Футу. При оценке морфологических изменений в печени необходимо помнить о быстро наступающих в плохо фиксированном материале изменениях (толстые срезы, некачественная фиксация, переокрашивание, несоблюдение правил приготовления микропрепаратов), которые затрудняют интерпретацию гистологических находок и нередко приводят к гипердиагностике некрозов печени [38, 39]. Оценка морфологической степени воспалительной активности и стадии фиброза производится с помощью специально разработанных полуколичественных шкал — Knodell, Ishak, METAVIR, Desmet [40].

Иммуногистохимическое окрашивание — метод, основанный на выявлении какого-либо антигена на срезе ткани с помощью специфически с ним связывающихся меченых антител [41, 42]. В настоящее время визуализация

продукта реакции осуществляется с помощью ферментной метки (пероксидазы хрена), которая конъюгирована с молекулой антитела. При выявлении активности фермента в субстрат добавляют хромоген, который в процессе реакции фермент-субстрат образует цветной нерастворимый осадок, выпадающий в местах локализации антигена [41]. С момента первой публикации об использовании иммуногистопероксидазной техники, авторами которой были Р. Nakane и G. Pierce (1966) [43], произошло много изменений. В настоящее время используются методики с мечеными полимерами как на первичных антителах, так и на компонентах стрептавидин-биотиновых систем детекции, что решает проблему неспецифического окрашивания из-за наличия эндогенного биотина [44].

С помощью иммуногистохимических исследований изучают опухоли: в тканях выявляют α -фетопротейн при гепатоцеллюлярной карциноме, цитokerатины с высокой молекулярной массой — при холангиокарциноме. Исследование на антиген, связанный с фактором VIII, применяют в диагностике ангиосаркомы и эпителиоидной гемангиоэндотелиомы. Лимфоциты, выделенные из образца ткани, можно изучить иммуногистохимическими методами с использованием моноклональных антител к различным поверхностным антигенам. Клетки Купфера хорошо визуализируются при иммуногистохимической окраске по экспрессии рецептора CD68. Срезы биоптатов печени могут быть окрашены иммуногистохимически с применением метода меченых полимеров с моноклональными антителами к α -гладкомышечному актину — маркеру миофибробластов и гладкомышечных клеток, макрофагальному антигену — маркеру макрофагов и клеток Купфера, мембранному антигену CD34 — маркеру эндотелиальных и кровеносных стволовых клеток, а также антиапоптотическому белку Bcl-2, ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA), цитokerатинам 7 и 19 — белкам промежуточных филаментов цитоскелета холангиоцитов [45].

Качество диагностики выраженности фиброза может быть повышено при сочетании гистологического, гистохимического, иммуногистохимического, электронно-микроскопического и морфометрического методов исследования [39]. При этом результаты микроскопического анализа пунктата печени должны сопоставляться с клинико-лабораторными данными, поскольку без такой связи объективная оценка морфологических изменений практически невозможна [46].

Количественная морфометрия с применением специфических окрасок препаратов ткани печени на волокна, входящие в состав фиброзной ткани, имеет более высокую чувствительность и лучше отражает динамику происходящих изменений, например при сравнении биоптатов печени до и после лечения у одного пациента [39]. Также широко используется фотоколориметрический метод, дающий возможность количественно оценивать фиброзные поля после морфологической окраски азаном [38]. Описанные способы оценки послужили основой для создания автоматизированных компьютерных моделей, позволяющих судить о прогрессировании или регрессии фиброза при обобщении данных, полученных после повторных биопсий печени через небольшие промежуточные времени [38]. К высокочувствительным методам относится спектрофотоколориметрическое исследование с окраской образца ткани сириусом красным и использованием компьютерного анализатора, при котором можно оценить динамику отложения коллагеновых волокон в пределах портального тракта, например на фоне терапии [47]. Разработан также способ определения

распространенности фиброза в перипортальной зоне печеночной дольки путем вычисления коллагенового индекса и количественной оценки депозитов коллагена в пространствах Диссе [47]. Однако, такой количественный анализ образцов ткани затруднен из-за отсутствия адекватных стандартов сравнения. При сохранной структуре печени результаты достаточно надежны, но интерпретация их нередко затруднительна на стадии цирроза печени, когда неясно, какую часть печеночной паренхимы составляет фиброзная ткань [48].

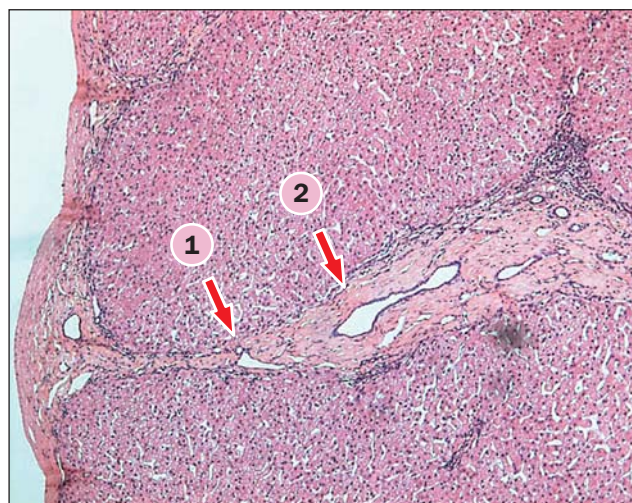
ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ БИОПСИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Несмотря на широкое развитие инструментальных и лабораторных методов обследования, детям с ХБП для подтверждения предполагаемого диагноза, определения тактики лечения и коррекции проводимой терапии в большинстве случаев требуется морфологическое исследование. Однако, необходимо учитывать, что биопсия печени — это инвазивный метод, сопряженный с риском развития определенных осложнений, и у детей во всех случаях проводится под общим обезболиванием, ввиду чего непереносимым условием должно быть определение четких показаний и противопоказаний к ее выполнению.

Гистопатологические изменения у детей с ХБП наблюдаются в первую очередь при прогрессировании хронических вирусных гепатитов В и С [49, 50], а также аутоиммунных заболеваний, включающих в себя спектр иммуноопосредованных нарушений с поражением гепатоцитов и/или клеток желчных протоков, таких как аутоиммунные гепатиты (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) [51, 52]. К типичным морфологическим признакам (рис. 3) при этих формах патологии следует отнести воспалительную лимфо- и плазмоцитарную инфильтрацию портальных трактов, нарушение архитектоники ткани

Рис. 3. Гистопатологическая картина печени при врожденном фиброзе печени у ребенка в возрасте 6 лет 11 мес (собственное наблюдение)

Fig. 3. Histopathological picture of the liver with congenital hepatic fibrosis in a child aged 6 years 11 months (author's observation)



Примечание. Соединительно-тканые септы (1), отходящие от капсулы печени, содержат кистозно расширенные желчные протоки (2). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Note. Connective tissue septa (1) extending from the liver capsule contain cystically dilated bile ducts (2). Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$.

печени — фиброзирование капсулы, расширение портальных трактов, наличие соединительнотканых септ, формирование «ложных долек» и деформация желчных протоков [7, 53]. Сочетанные гистопатологические изменения (overlap-синдром), включающие признаки, характерные как для ПБЦ, так и для ПСХ, АИГ, без адекватной терапии быстро прогрессируют до цирроза с развитием печеночной недостаточности. Распространенность АИГ в сочетании с ПБЦ составляет до 19% среди пациентов с АИГ и до 9% среди пациентов с ПБЦ [51]. Динамическое наблюдение с целью определения эффективности и возможности отмены проводимой терапии у данной категории пациентов также предполагает проведение морфологического исследования гепатобиоптатов [54].

Ряд заболеваний, сходных по клинической картине с вышеперечисленными нозологическими формами ХБП, включает все более часто встречающееся в педиатрической практике неалкогольное жировое поражение печени, развитие которого варьирует от стеатоза до стеатогепатита с риском фибротической трансформации печени [7]. При подозрении на возможное наличие неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) ввиду отсутствия неинвазивных методов дифференциальной диагностики патологических изменений необходимо проведение биопсии печени [55]. Жировую дистрофию $\geq 5\%$ гепатоцитов в исследуемом биоптате расценивают как неалкогольное жировое повреждение печени [56]. Совокупность признаков стеатоза, воспалительной активности и фибротических изменений ткани печени подтверждает диагноз НАСГ, наличие которого требует незамедлительного назначения соответствующей терапии [56].

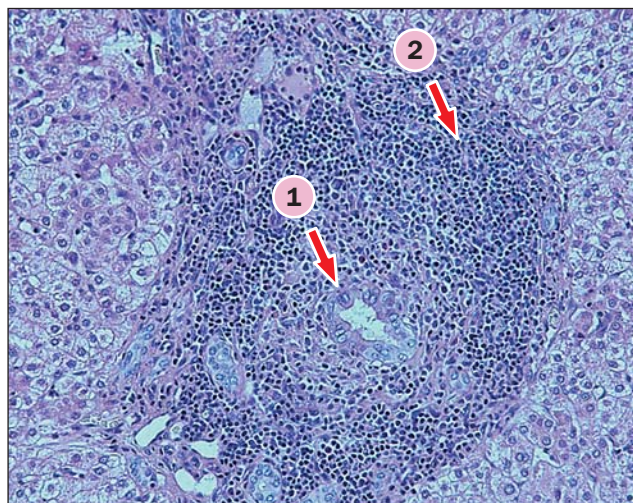
Гистологическое исследование ткани печени при врожденном фиброзе (рис. 4) имеет принципиальное значение, поскольку при данной форме патологии клинико-лабораторные и инструментальные изменения могут быть идентичны таковым при циррозе, хотя тактика ведения пациентов и прогноз при этих двух состояниях совершенно разные [57].

Необходимость морфологического исследования в оценке патологических изменений у детей с болезнью накопления спорна. В большинстве случаев диагноз основывается на данных клинико-лабораторного и молекулярно-генетического методов исследований [54]. Биопсия печени может быть методом выбора для подтверждения диагноза в случае неоднозначной клинической картины и невозможности провести дорогостоящую ДНК-диагностику. Роль морфологического анализа гепатобиоптата у детей с болезнью Вильсона–Коновалова заключается в количественном определении гепатоцеллюлярного количества меди в ткани печени (рис. 5). Содержание меди ≥ 250 мг/г сухого веса ткани печени — диагностический порог для верификации болезни Вильсона–Коновалова [7]. Необходимо учитывать, что точная оценка количественного содержания меди в ткани печени возможна при наличии гепатобиоптата достаточного размера (не менее 20 мм) [7].

Роль биопсии печени в диагностике наследственного гемохроматоза также остается предметом обсуждений. В подавляющем большинстве случаев биохимическое и генетическое тестирование позволяет объективизировать диагноз пациента. Однако, оценка выраженности фибротических изменений, а также необходимость исключения других хронических болезней печени, протекающих, например, с синдромом перегрузки железом, требуют проведения морфологического исследования у пациентов с гемохроматозом [7, 58].

Рис. 4. Гистопатологическая картина печени при I–II стадиях первичного билиарного цирроза у ребенка в возрасте 16 лет 9 мес (собственное наблюдение)

Fig. 4. Histopathological picture of the liver in a child aged 16 years 9 months with stage I-II primary biliary cirrhosis (author's observation)

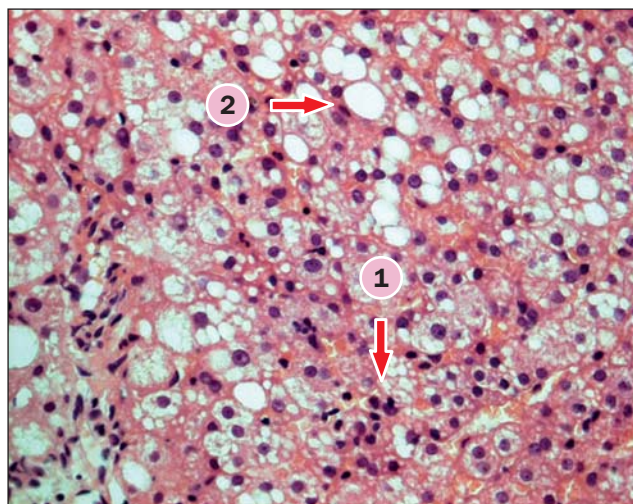


Примечание. В портальном тракте определяются желчные протоки неправильной формы с вакуолизированным эпителием и плохо различимой базальной мембраной (1). Протоки окружены инфильтратами округлой, фолликулоподобной формы из плазматических клеток и лимфоцитов (2). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Note. In the portal triad, there are irregular bile ducts with vacuolated epithelium and poorly discernible basal lamina (1). The ducts are surrounded by infiltrates of a round, follicle-like shape of plasma cells and lymphocytes (2). Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$.

Рис. 5. Гистопатологическая картина печени при болезни Вильсона у ребенка в возрасте 5 лет 5 мес (собственное наблюдение)

Fig. 5. Histopathological picture of the liver in a child aged 5 years 5 months with Wilson's disease (author's observation)

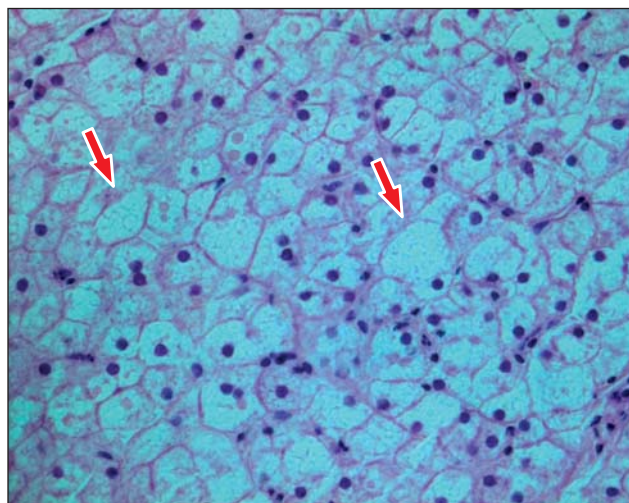


Примечание. Клетки воспалительного инфильтрата в периферических отделах дольки (1), мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (2). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Note. Inflammatory infiltrate cells in the peripheral parts of the lobule (1), micro- and macrovesicular hepatic steatosis (2). Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$.

Рис. 6. Гистопатологическая картина печени при гликогеновой болезни I типа у ребенка в возрасте 7 лет 2 мес (собственное наблюдение)

Fig. 6. Histopathological picture of the liver in a child aged 7 years 2 months with type I glycogen disease (author's observation)



Примечание. Гепатоциты вида «растительных клеток» (стрелки): оптически пустая цитоплазма, четко контурированная мембрана, оттесненные на периферию ядра. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Note. Hepatocytes of the type of 'plant cells' (arrows): optically empty cytoplasm, clearly contoured membrane, nuclei pushed back to the periphery. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$.

При болезнях накопления гликогена также в ряде случаев требуется проведение биопсии печеночной ткани, поскольку выраженность воспалительной активности и фибротических изменений предопределяет прогноз заболевания (рис. 6). Проводимая ШИК-реакция позволяет выявить депозиты гликогена в гепатоцитах [59].

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ БИОПСИИ ПЕЧЕНИ

Противопоказания к проведению биопсии печени варьируют в зависимости от выбранной методики получения гепатобиоптата. Возможность проведения чрескожной пункции ограничивается широким спектром противопоказаний, включающим нарушения системы гемостаза, наличие избыточной массы тела, асцита, портальной гипертензии в сочетании с выраженной цирротической трансформацией ткани печени [10]. Краевая резекция гепатобиоптата под лапароскопическим контролем позволяет избежать развития осложнений, обусловленных наличием коагулопатий, а возможность ультразвуковой коагуляции под визуальным контролем обеспечивает своевременную визуализацию и остановку кровотечения [10].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПОСТБИОПСИЙНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения при проведении биопсии печени встречаются достаточно редко, но в большинстве случаев представляют собой жизнеугрожающие состояния. Характер и частота встречаемости осложнений при проведении пункционной биопсии печени представлены в табл.

По данным литературы, причиной летальных исходов в основном является кровотечение, развившееся после биопсии [20]. Согласно результатам европейских исследователей, в 42% случаев возникших кровоте-

Таблица. Осложнения пункционной биопсии печени и частота их развития [20]

Table. Complications of puncture liver biopsy and frequency of their development [20]

Характер осложнения	Частота развития, %
Кровотечение:	
• внутрибрюшное	0,03–0,7
• внутрипеченочное и/или подкапсульное	0,059–2,3
• гемобилия	0,059–0,2
Желчный перитонит	0,03–0,22
Сепсис и абсцедирование	0,088
Пневмоторакс и/или выпот в плевральную полость	0,08–0,28
Гемоторакс	0,18–0,49
Летальный исход	0,11–1,7

ний необходимо проведение гемотрансфузии. При этом риск геморрагических осложнений, требующих остановки кровотечения, зависит от стадии патологического процесса. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом или АИГ с фиброзом он составляет 24%, а при циррозе достигает 60% [56]. В. Ивашкин и Ч. Павлов (2006) отмечают, что 61% осложнений возникают в первые 2 ч после проведения биопсии, 82% — в течение 10 ч, 96% — в течение суток [60]. М. Sehmbhi и соавт. (2015), выполнив 570 биопсий (330 — трансюгулярных, 240 — пункционных), показали, что общая частота послеоперационных осложнений составила 5,6% (больших — 1,4%, малых — 4,2%), при этом разницы в зависимости от методики выявлено не было, хотя нарушение техники выполнения манипуляции имело место только при трансюгулярном доступе [61]. S. Tulin-Silver и соавт. (2018) по результатам обследования 159 детей показали, что доля осложнений после проведения трансюгулярных и пункционных биопсий составляет 2,6 и 3,3% соответственно [62].

М. Rad с соавт. (2016) провели трансюгулярные биопсии печени 24 пациентам, имевшим различные проявления ХБП — коагулопатию, тромбоцитопению, асцит. Послеоперационные осложнения отсутствовали у 37,5% больных, боль в верхнем правом квадранте живота ощущали 33,3% пациентов, диффузную абдоминальную боль — 4,2%, попадание контрастного вещества под капсулу печени отмечалось также у 4,2% обследованных. В то же время 83% биоптатов были пригодны для гистологического исследования, среднее число портальных трактов составило $6,75 \pm 2,95$ [63]. В исследовании В. Kis и соавт. (2013), выполнивших 166 биопсий с использованием трансюгулярного доступа, техника проведения пункции была верной в 98,8%, а пригодными для гистологического исследования оказались 95,7% образцов ткани. Большие осложнения были зафиксированы в 1,8% случаев, включая 1 летальный исход [64]. По данным G. Kalambokis и соавт. (2007), малые и большие осложнения при трансюгулярных биопсиях отмечаются в 6,5 и 0,56% случаев соответственно. Отдельно отмечено, что риск их возрастает у детей, но не связан с повторными пассажами иглы. У взрослых летальный исход зафиксирован в 0,09% (от кровотечения — 0,06%, от желудочно-аритмии — 0,03%) [21].

Н. Kader и соавт. (2003) обследовали 58 детей с ХБП в возрасте $11,1 \pm 7,6$ лет. Зону интереса чрескожной биопсии сначала определял врач на основании физического осмотра и анатомических ориентиров, затем проводилось ультразвуковое исследование выбранной области, которое позволило выявить потенциальные осложнения: возможность травмирования диафрагмы — 27%, перфорирование кишечника — 13%, разрыв почки — 7%, повреждение крупных сосудов — 7%. Таким образом, полученные результаты ультразвукового исследования позволили изменить место предполагаемой пункции в 25% случаев, что снизило риск послеоперационных осложнений до 1,7% [65].

М. Baig и W. Javed (2015) регистрировали только незначительные боли в области пункции, проводимой под местной анестезией у взрослых пациентов [66].

ПРОБЛЕМЫ ИНФОРМАТИВНОСТИ БИОПТАТОВ ПЕЧЕНИ

Вопрос о вариабельности морфологических изменений в зависимости от размера гепатобиоптата начал активно обсуждаться уже с 1970-х годов [67, 68]. В. Maharaj и соавт. (1986) предлагали одномоментно получать 3 образца печеночной ткани ввиду риска гиподиагностики патологических изменений на основании исследования только одного гепатобиоптата [69].

Важно знать, что при проведении чрескожной биопсии печени возможны так называемые ошибки попадания, связанные с прохождением иглы через участки, не отражающие общую морфологическую картину печени, или с получением образца ткани малого размера (менее 10 мм) с недостаточным количеством портальных трактов [70]. Также в пунктате могут быть обнаружены лишь единичные скопления из гепатоцитов без компонентов матрикса или вовсе отсутствовать элементы печеночной ткани, что делает гистологический материал непригодным для исследования.

Вопрос о стандарте размера биоптата на сегодняшний день остается дискуссионным. Например, G. Colloredo и соавт. (2003) информативным считают биоптат длиной не менее 15 мм, содержащий не менее 3–4 портальных трактов [6].

Поскольку пункционная биопсия проводится тонкой иглой, иногда трудно диагностировать цирроз: например, при наличии регенераторных узлов диаметром более 3 мм и их неравномерном распределении. В таких случаях в биоптате могут обнаруживаться незначительные фибротические изменения, нормальные печеночные дольки, а также отдельно лежащие соединительно-тканые волокна. Фиброзная ткань труднее втягивается в биопсийную иглу, и поэтому в пунктате может быть представлена в недостаточном количестве. Таким образом, отсутствие признаков патологического процесса в гепатобиоптате не исключает его наличия у пациента [6, 71]. Е. Cholongitas и соавт. (2006) указывают, что идеальным для гистологических исследований является биоптат, имеющий длину 20–25 мм. Проведя систематический обзор имеющихся источников, они установили, что при пункционной биопсии длина пунктата в среднем составляет $17,7 \pm 5,8$ мм, а число портальных трактов — $7,5 \pm 3,4$, при трансюгулярной — $13,5 \pm 4,5$ мм и $6,8 \pm 3,2$ соответственно [72]. Р. Bedossa и соавт. (2003) считают, что длина биоптата должна составлять не менее 25 мм, что позволяет верно интерпретировать гистопатологические изменения у 75% пациентов [73]. По мнению G. Kalambokis и соавт. (2007), для уточнения диагноза необходим биоптат, в котором содержится 6 портальных

трактов, в то время как для верной оценки степени воспаления и стадии фиброза необходим образец ткани, содержащий как минимум 11 портальных трактов [21].

I. Sporea и соавт. (2012), проанализировав 133 биоптата печени, полученных модифицированными иглами Mengini с диаметрами 1,6 и 1,4 мм, показали, что фрагменты, взятые с применением иглы большего диаметра, содержат значимо большее число портальных трактов, чем при использовании иглы меньшего диаметра — $24,5 \pm 10,6$ против $20,8 \pm 8,6$ ($p=0,003$) [74].

Доказано, что одномоментное получение нескольких образцов ткани печени при проведении биопсии повышает информативность и точность морфологического исследования. V. Ratziu и соавт. (2007) установили, что разночтения на 1 стадию фиброза при анализе парных биоптатов от одних и тех же пациентов имели место в 41% случаев, а признаки НАСГ могли бы быть пропущены у 24% больных, если бы исследовался только один гепатопунктат. На основании результатов исследования авторы сделали заключение о выраженной неоднородности поражения печени при НАСГ, в связи с чем имеется существенный риск диагностических ошибок [75]. I. Siddique и соавт. (2003) выявили разницу в 1 стадию фиброза по шкале Knodell при парном сравнении биоптатов у 34,5% пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [76]. R. Olsson и соавт. (1995), проанализировав 112 гепатобиоптатов (56 пар) пациентов с ПСХ, также отмечают высокую долю разночтений результатов на 1 стадию фиброза, но в 11% случаев — более чем на 1 стадию (7%, если длина биоптата более 20 мм). При этом цирроз был пропущен в 37% случаев [77]. R. Vuppalanchi и соавт. (2009) выявили факт разной интерпретации выраженности гистопатологических изменений при повторном исследовании тех же биоптатов одним морфологом. В то же время доказана более высокая информативность одновременного исследования трех образцов ткани печени от одного пациента по сравнению с двумя в плане корректности верификации стеатоза, воспаления и фиброза. Также авторами была получена зависимость верификации НАСГ от длины биоптата [78]. Действительно, качество диагностики возрастает до 80–100% при исследовании сразу трех биоптатов, полученных одновременно из разных участков печени [79, 80]. В то же время повторные пассажи иглы через паренхиму увеличивают степень травматизации органа и тем самым приводят к возрастанию риска геморрагических осложнений [36]. Риск очень высок после одномоментного взятия более трех столбиков ткани [81].

При оценке гистологического материала следует также учитывать способ получения гепатобиоптата. В случае проведения пункции прохождения биопсийной иглы через плотную фиброзированную паренхиму может приводить к фрагментации и лишь частичному извлечению ткани печени, что в ряде случаев становится причиной неадекватной оценки гистологического индекса склероза [82]. Также необходимо учитывать особенности мате-

риала, полученного при краевой резекции фрагмента печени: отсутствие участка глиссоновой капсулы может исказить представление о степени выраженности соединительной ткани при оценке биоптатов [82].

Следует также иметь в виду, что при некоторых формах ХБП помимо рутинного морфологического исследования ткани печени требуется проведение дополнительных методик (вирусологическое, иммуногистохимическое, электронно-микроскопическое исследование). В этом случае для адекватной оценки требуется значительно больший объем гистологического материала. Данное обстоятельство необходимо учитывать при выборе метода получения гепатобиоптата, так как увеличение числа пункций повышает вероятность развития осложнений [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологическое исследование на сегодняшний день — это основной метод оценки выраженности патологических изменений в ткани печени. Однако вопрос о способе получения гепатобиоптата остается открытым. Проведение пункции сопряжено с различными трудностями, начиная от техники выполнения самого вмешательства и заканчивая всеми тонкостями морфологического исследования, от которых зависит верная интерпретация диагноза. Представляется, что краевая резекция печени под лапароскопическим контролем ввиду своей высокой информативности и возможности предотвращения жизнеугрожающих осложнений может шире применяться в педиатрической практике, однако необходимы дальнейшие исследования безопасности этого метода и, соответственно, целесообразности его проведения у детей с ХБП.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование и публикация работы проведены без внешнего финансирования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ORCID

П.В. Хроленко

<http://orcid.org/0000-0001-9814-6275>

Е.Ю. Дьяконова

<https://orcid.org/0000-0002-8563-6002>

А.Н. Сурков

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

А.А. Гусев

<https://orcid.org/0000-0002-2029-7820>

А.С. Бекин

<http://orcid.org/0000-0002-5900-1812>

Е.А. Романова

<https://orcid.org/0000-0003-1260-180X>

Е.Л. Туманова

<https://orcid.org/0000-0002-6193-9834>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Noursbaum JB, Cadranell JF, Bonnemaïson G, et al. [Clinical practice guidelines on the use of liver biopsy. (In French).] *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26(10):848–878.
2. Патлузов Е.П., Борзунов В.М., Кузнецов П.Л., Чернов В.С. Сравнительная характеристика инвазивных и неинвазивных методов диагностики стадии фиброза печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами // *Медицинский вестник Министерства внутренних дел*. — 2014. — №3 — С. 53–56.

- [Patlusov YeP, Borzunov VM, Kuznetsov PL, Chernov VS. Comparative characteristics of invasive and noninvasive diagnostic methods of liver fibrosis stage in patients with chronic viral hepatitis. *Meditinskii vestnik MVD*. 2014;(3):53–56. (In Russ).]
3. Белобородова Е.В., Белобородова Э.И., Пурлик И.Л., Калачева Т.П. Состояние печени при хронических гепатитах различной этиологии (по данным морфологического исследования биоптатов печени) // *Клинические перспективы гастроэнтероло-*

- гии, гепатологии. — 2014. — №1 — С. 31–36. [Beloborodova YeV, Beloborodova EI, Purlik IL, Kalacheva TP. State of the liver at chronic hepatitis of various etiology (according to data of morphological study of liver biopsy specimens). *Clinical prospects of gastroenterology, hepatology*. 2014;(1):31–36. (In Russ).]
4. Pokorska-Spiwak M, Kowalik-Mikolajewska B, Aniszewska M, et al. Is liver biopsy still needed in children with chronic viral hepatitis? *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):12141–12149. doi: 10.3748/wjg.v21.i42.12141.
 5. Циммерман Я.С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2017. — Т.26. — №1 — С. 54–58. [Tsimmerman YaS. Fibroz pecheni: patogenez, metody diagnostiki, perspektivy lecheniya. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017;26(1):54–58. (In Russ).]
 6. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leonardo G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder disease. *J Hepatol*. 2003;39(2):239–244. doi: 10.1016/S0168-8278(03)00191-0.
 7. Ovchinsky N, Moreira RK, Lefkowitz JH, Lavine JE. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Adv Anat Pathol*. 2012;19(4):250–262. doi: 10.1097/PAP.0b013e31825c6a20.
 8. Behrens G, Ferral H. Transjugular liver biopsy. *Semin Intervent Radiol*. 2012;29(2):111–117. doi: 10.1055/S-0032-1312572.
 9. Gagner M, Rogula T, Selzer D. Laparoscopic liver resection: benefits and controversies. *Surg Clin North Am*. 2004;84(2):451–462. doi: 10.1016/j.suc.2003.11.002.
 10. Kuntz E, Kuntz HD. *Hepatology textbook and atlas*. 3rd ed. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2008. 937 p. doi: 10.1007/978-3-540-76839-5.
 11. Sherlock S. Needle biopsy of the liver: a review. *J Clin Pathology*. 1962;15(4):291–304. doi: 10.1136/jcp.15.4.291.
 12. Parekh PJ, Majithia R, Diehl DL, Baron TH. Endoscopic ultrasound-guided liver biopsy. *Endosc Ultrasound*. 2015;4(2):85–91. doi: 10.4103/2303-9027.156711.
 13. Haaga JR, Alfid R. Precise biopsy localization by computer tomography. *Radiology*. 1976;118(3):603–607. doi: 10.1148/118.3.603.
 14. Greiner L, Franken Fh. [Sonographically assisted liver biopsy — replacement for blind needle biopsy? (In German).] *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1983;108(10):368–372. doi: 10.1055/S-2008-1069559.
 15. Lipchik E, Cohen E, Mewissen M. Transvenous liver biopsy in critically ill patients: adequacy of tissue samples. *Radiology*. 1991;181(2):497–499. doi: 10.1148/radiology.181.2.1924794.
 16. Dohan A, Guerrache Y, Boudiaf M, et al. Transjugular liver biopsy: indications, technique and results. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(1):11–15. doi: 10.1016/j.diii.2013.08.009.
 17. Mizuguchi E, editor. *Liver biopsy in modern medicine*. InTech; 2011. 378 p. doi: 10.5772/19383.
 18. Сотниченко Б.А., Алейникова Е.В., Маркелова Е.В. Чрескожная пункционная биопсия печени в диагностике хронических вирусных гепатитов // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2008. — Т.13. — №1 — С. 94–101. [Sotnichenko BA, Aleynikova EV, Markelova EV. Percutaneous biopsy in diagnostics of chronic viral hepatitis. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*. 2008;13(1):94–101. (In Russ).]
 19. Орловский Д.В., Ошмянская Н.Ю., Недзвецкая Н.В. Место пункционной биопсии в диагностике хронических диффузных заболеваний печени // *Гастроэнтерология*. — 2013. — Т.48. — №2 — С. 47–52. [Orlovsky DV, Oshmyanskaya NYu, Nedzvetskaya NV. Place of needle biopsy in the diagnosis of chronic diffuse liver diseases. *Gastroenterology*. 2013;48(2):47–52. (In Russ).]
 20. Ingram K. Diagnostic liver biopsy technique [Internet]. Medscape — 2017 [2018 Jun 09] Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1819437-overview>.
 21. Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, et al. Transjugular liver biopsy — indications, adequacy, quality of specimens, and complications — a systematic review. *J Hepatol*. 2007;47(2):284–294. doi: 10.1016/j.jhep.2007.05.001.
 22. Ившин В.Г., Ларин С.А., Андреев Ю.Г. Сравнительный анализ безопасности и эффективности игл для аспирационной биопсии печени. Экспериментальное исследование // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2009. — Т.16. — №4 — С. 178–182. [Ivshin VG, Larin SA, Andreev YuG. The Benchmark analysis to safety and efficiency of the needle for aspirating biopsies of liver. Experimental study. *Journal of new medical technologies*. 2009;16(4):178–182. (In Russ).]
 23. Ашмарина Е.А., Емельянова Н.Б., Хайдукова И.В., Перетяченко Е.А. Место тонкоигольных биопсий под контролем ультразвуковой навигации в дифференциальной диагностике образований печени // *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. — 2016. — №4 — С. 41–42. [Ashmarina EA, Yemelyanova NB, Haydukova IV, Peretyachenko EA. The place of fine-needle biopsies under the control of ultrasonic navigation in differential diagnostics of formations of the liver. *Vestnik Chelyabinskoi oblastnoi klinicheskoi bol'nitsy*. 2016;(4):41–42. (In Russ).]
 24. Рекомендации НОГР. Технология проведения пункционной биопсии печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2009. — №5 — С. 140–144. [Rekomendatsii NOGR. Tekhnologiya provedeniya punktsionnoi biopsii pecheni. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2009;(5):140–144. (In Russ).]
 25. Зубов А.Д. Выбор метода лучевой визуализации при чрескожных пункционных вмешательствах на печени // *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. — 2006. — Т.7. — №2 — С. 172–174. [Zubov AD. Vybora metoda luchevoi vizualizatsii pri chreskoznykh punktsionnykh vmeshatel'stvakh na pecheni. *Bulletin of urgent and recovery medicine*. 2006;7(2):172–174. (In Russ).]
 26. Sainani NI, Schlett CL, Hahn PF, et al. Computed tomography-guided percutaneous biopsy of isoattenuating focal liver lesions. *Abdom Imaging*. 2014;39(3):633–644. doi: 10.1007/s00261-014-0089-x.
 27. Cholongitas E, Burroughs AK. Liver: transjugular liver biopsy yields high-quality samples. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(9):491–492. doi: 10.1038/nrgastro.2012.146.
 28. Jeffers LJ, Cortes RA, Bejarano PA, et al. Prospective evaluation of fibrospect II for fibrosis detection in Hepatitis C and B patients undergoing laparoscopic biopsy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2007;3(5):367–376.
 29. Cholongitas E, Quaglia A, Samonakis D, et al. Transjugular liver biopsy: how good is it for accurate histological interpretation? *Gut*. 2006;55(12):1789–1794. doi: 10.1136/gut.2005.090415.
 30. Пряхин А.Н. Высокоинтенсивное лазерное излучение в лапароскопической гепатобилиарной хирургии // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2006. — Т.11. — №4 — С. 28–37. [Pryakhin AN. High-intensive laser radiation in laparoscopic hepatobiliary surgery. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*. 2006;11(4):28–37. (In Russ).]
 31. Пряхин А.Н. Инструменты для выполнения лапароскопических операций с использованием высокоинтенсивного лазерного излучения // *Эндоскопическая хирургия*. — 2007. — Т.13. — №4 — С. 23–25. [Pryakhin AN. Instruments for laparoscopic operations with the use of high intensive laser radiation. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2007;13(4):23–25. (In Russ).]
 32. Okada T, Sasaki F, Kurauchi N, et al. Laparoscopic liver biopsy using cup-shaped punch biopsy forceps and argon beam coagulator in children. *Pediatr Surg Int*. 2007;23(10):947–951. doi: 10.1007/S00383-007-1976-9.
 33. Nachmany I, Pencovich N, Zohar N, et al. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(12):1615–1620. doi: 10.1016/j.ejso.2015.09.014.
 34. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg*. 2015;261(4):619–629. doi: 10.1097/SLA.0000000000001184.
 35. Nodarse-Pérez PO, Pérez-Menéndez R, Heredia-Andrade ED, et al. [Safety of reducing the recovery time after percutaneous and laparoscopic liver biopsy. (In Spanish).] *Cir Cir*. 2016;84(3):196–202. doi: 10.1016/j.circir.2015.09.006.
 36. Биопсия печени. Учебно-методическое пособие / Под ред. И.В. Маева. — М.; 2002. — 28 с. [Biopsiya pecheni. *Uchebno-metodicheskoe posobie*. Ed by I.V. Maev. Moscow; 2002. 28 p. (In Russ).]
 37. Мороз Е.А., Ротин Д.Л. Роль морфологического исследования в диагностике хронических заболеваний печени в XXI веке // *Эффективная фармакотерапия*. — 2014. — Спецвыпуск №2 — С. 60–62. [Moroz EA, Rotin DL. Rol' morfologicheskogo issledovaniya v diagnostike khronicheskikh zabolevanij pecheni v XXI veke. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;Suppl 2:60–62. (In Russ).]

38. Меркулов Г.А. Курс патологистохимической техники. — М.: Медгиз; 1956. — 261 с. [Merkulov GA. Kurs patologigistokhimicheskoi tekhniki. Moscow: Medgiz; 1956. 261 p. (In Russ).]
39. Серов В.В., Лапish К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. — М.: Медицина; 1989. — 336 с. [Serov VV, Lapish K. Morfologicheskaya diagnostika zabolevaniy pecheni. Moscow: Meditsina; 1989. 336 p. (In Russ).]
40. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Шульпекова Ю.О., и др. Современные методы ранней диагностики фиброза печени // Клиническая медицина. — 2005. — Т.83. — №12 — С. 58–60. [Pavlov ChS, Zolotarevsky VB, Shulpeкова YuO, et al. Contemporary methods of early diagnostics of hepatic fibrosis. Klin Med (Mosk). 2005;83(12):58–60. (In Russ).]
41. Киясов А.П. Современные технологии морфологических исследований. Методическое пособие. — Казань; 2001. — 38 с. [Kiyasov AP. Sovremennyye tekhnologii morfologicheskikh issledovaniy. Metodicheskoe posobie. Kazan; 2001. 38 p. (In Russ).]
42. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. Практическое руководство / Пер. с нем. — М.; 1999. — 432 с. [Mayer KP. Hepatitis and consequences of hepatitis: practical guidance. Transl. from German. Moscow; 1999. 432 p. (In Russ).]
43. Nakane PK, Pierce GB Jr. Enzyme labeled antibodies: preparations and applications for the localization of antigens. J Histochem Cytochem. 1966;14(12):929–931. doi: 10.1177/14.12.929.
44. Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В., Непомнящих Д.Л., и др. Ультрaструктурное и иммуногистохимическое исследование звездчатых клеток печени в диагностике фиброза и цирроза печени инфекционно-вирусного генеза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — Т.142. — №12 — С. 681–686. [Nepomnyashchikh GI, Aidagulova SV, Nepomnyashchikh DL, et al. Ultrastructural and immunohistochemical study of hepatic stellate cells over the course of infectious viral fibrosis and cirrhosis of the liver. Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny. 2006;142(12):681–686. (In Russ).]
45. Бурганова Г.Р., Абдулхаков С.Р., Гумерова А.А., и др. Изменение активности воспаления и выраженности фиброза у больных алкогольным циррозом печени после трансплантации аутогенных гемопоэтических стволовых клеток // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2012. — Т.7. — №3 — С. 34–36. [Burganova GR, Abdulkhakov SR, Gumerova AA, et al. Changes of the inflammatory activity and fibrosis in patients with alcoholic liver cirrhosis after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Cellular transplantology and tissue engineering. 2012;7(3):34–36. (In Russ).]
46. Хронические вирусные гепатиты в детском возрасте: критерии дифференциального диагноза и терапии. Пособие для врачей / Под ред. В.В. Ивановой, Б.С. Каганова. — М.; 2007. — 32 с. [Khronicheskie virusnye gepatity v detskom vozraste: kriterii differentsial'nogo diagnoza i terapii. Posobie dlya vrachei. Ed by V.V. Ivanova, B.S. Kaganov. Moscow; 2007. 32 p. (In Russ).]
47. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Томкевич М.С., и др. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2006. — Т.16. — №1 — С. 20–29. [Pavlov ChS, Zolotarevsky VB, Tomkevich MS, et al. An option of reversible development of liver cirrhosis (clinical and pathogenetic prerequisites). Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2006;16(1):20–29. (In Russ).]
48. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.; 1999. — 864 с. [Sherlok Sh, Duli J. Diseases of the liver and biliary system. Transl from English. Ed by Z.G. Aprosina, N.A. Mukhin. Moscow; 1999. 864 p. (In Russ).]
49. Степанов Ю.М., Гайдар Ю.А., Диденко В.И., и др. Микроструктурные изменения гепатоцитов при фиброзировании печени у больных хроническими диффузными заболеваниями печени // Гастроэнтерология. — 2016. — Т.59. — №1 — С. 66–70. [Stepanov YuM, Haidar YuA, Didenko VI, et al. Microstructural changes in hepatocytes against a background of liver fibrosis in patients with chronic diffuse liver diseases. Gastroenterology. 2016;59(1):66–70. (In Russ).]
50. Умбенова К.Т., Лазарева А.С., Киселевский М.В., и др. Особенности лимфоидной инфильтрации в биоптате печени у больных хроническими вирусными гепатитами В и С // Терапевтический архив. — 2011. — Т.83. — №11 — С. 31–33. [Umbenova KT, Lazareva AS, Kiselevsky MV, et al. Specific features of lymphoid infiltration in liver biopsy in patients with chronic viral hepatitis B and C. Ter Arkh. 2011;83(11):31–33. (In Russ).]
51. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Diagnosis and management of overlap syndromes. Clin Liver Dis. 2015;19(1):81–97. doi: 10.1016/j.cld.2014.09.005.
52. Тюрин Е.Н., Горелов А.В., Сичинава И.В., и др. Аутоиммунный гепатит у детей как проявление аутоиммунного полигланулярного синдрома // Доктор.ру. — 2017. — №4 — С. 49–53. [Tyurina EN, Gorelov AV, Sichinava IV, et al. Autoimmunnyj gepatit u detej kak proyavlenie avtoimmunnogo poliglandulyarnogo sindroma. Doktor.ru. 2017;(4):49–53. (In Russ).]
53. Корниенко Е.А., Власов Н.Н., Чистякова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте // Педиатр. — 2013. — Т.4. — №4 — С. 33–43. [Kornienko EA, Vlasov NN, Chistyakova AV. Nonalcoholic fatty liver disease in childhood. Pediatr. 2013;4(4):33–43. (In Russ).]
54. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. Gut. 1999;45 Suppl 4:IV1–IV11. doi: 10.1136/gut.45.2008.iv1.
55. Kobylak N, Abenavoli L. The role of liver biopsy to assess non-alcoholic fatty liver disease. Rev Recent Clin Trials. 2014;9(3):159–169. doi: 10.2174/1574887109666141216102231.
56. Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2017;37 Suppl 1:85–89. doi: 10.1111/liv.13301.
57. Сурков А.Н., Гундобина О.С., Лозоватор А.Л., и др. Течение редкой формы врожденного фиброза печени у ребенка после портосистемного шунтирования // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2011. — Т.3. — №2 — С. 35–41. [Surkov AN, Gundobina OS, Lozovator AL, et al. A course of the rare form of congenital hepatic fibrosis in children after portacaval shunting. Pediatric diagnostics. 2011;3(2):35–41. (In Russ).]
58. Еремина Е.Ю. Гемохроматоз // Практическая медицина. — 2015. — №7 — С. 40–44. [Eremina EYu. Hemochromatosis. Prakticheskaya meditsina. 2015;(7):40–44. (In Russ).]
59. Сурков А.Н., Потапов А.С., Лозоватор А.Л., Туманова Е.Л. Особенности морфологических изменений печени у детей с гликогеновой болезнью // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — Т.12. — №6 — С. 24–28. [Surkov AN, Potapov AS, Lozovator AL, Tumanova EL. Characteristics of the hepatic morphological changes in children with glycogenosis. Current pediatrics. 2013;12(6):24–28. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i6.870.
60. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2006. — Т.16. — №4 — С. 65–78. [Pavlov ChS, Ivashkin VT. Biopsiya pecheni: metodologiya i praktika segodnya. Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2006;16(4):65–78. (In Russ).]
61. Sehmbhi M, Doufexi D, Schoutens L, et al. PWE-134 Transjugular liver biopsy versus percutaneous liver biopsy — indications, adequacy, quality of specimens and complications. Gut. 2015;64 Suppl 1:A272. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309861.583.
62. Tulin-Silver S, Obi C, Kothary N, Lungren M. Comparison of transjugular liver biopsy and percutaneous liver biopsy with tract embolization in pediatric patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018. doi: 10.1097/MPG.0000000000001951.
63. Rad MP, Sima H, Khazaeian R, Mohammadifard M. Evaluation of the success rate of ultrasound-guided transjugular liver biopsy (TJLB) and the associated complications. Electron Physician. 2016;8(12):3456–3461. doi: 10.19082/3456.
64. Kis B, Pamarthi V, Fan CM, et al. Safety and utility of transjugular liver biopsy in hematopoietic stem cell transplant recipients. J Vasc Interv Radiol. 2013;24(1):85–89. doi: 10.1016/j.jvir.2012.09.011.
65. Kader HA, Bellah R, Maller ES, et al. The utility of ultrasound site selection for pediatric percutaneous liver biopsy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;36(3):364–367. doi:10.1097/00005176-200303000-00011.
66. Baig MA, Javed W. Pain associated with liver biopsies through percutaneous approach under sono-graphic guidance — a cross sectional pilot study in a tertiary care hospital. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2015;27(1):45–47.
67. Soloway RD, Baggenstoss AH, Schoenfeld LJ, Summerskill WH. Observer error and sampling variability tested in evaluation of hepa-

- titis and cirrhosis by liver biopsy. *Am J Dig Dis*. 1971;16(12):1082–1086. doi: 10.1007/bf02235164.
68. Layden TJ. Percutaneous needle biopsy specimens. Sampling variability in patients with chronic hepatitis and cirrhosis. *Arch Intern Med*. 1979;139(8):856. doi: 10.1001/archinte.139.8.856.
69. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet*. 1986;1(8480):523–525. doi: 10.1016/s0140-6736(86)90883-4.
70. Пинцани М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2002. — Т.12. — №5 — С. 4–9. [Pintsani M. Evolyutsiya fibroza pecheni: ot gepatita k tsirrozu. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2002;12(5):4–9. (In Russ).]
71. Sheriff S, Cammel G, Carey WD, et al. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001;33(1):196–200. doi: 10.1053/jhep.2001.20534.
72. Cholongitas E, Senzolo M, Standish R, et al. A systematic review of the quality of liver biopsy specimens. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(5):710–721. doi: 10.1309/w3xc-nt4h-kfhn-2g0b.
73. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(6):1449–1457. doi: 10.1016/j.hep.2003.09.022.
74. Sporea I, Gherhardt D, Popescu A, et al. Does the size of the needle influence the number of portal tracts obtained through percutaneous liver biopsy? *Ann Hepatol*. 2012;11(5):691–695.
75. Ratzliff V, Bugianesi E, Dixon J, et al. Histological progression of non-alcoholic fatty liver disease: a critical reassessment based on liver sampling variability. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(6):821–830. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03425.x.
76. Siddique I, El-Naga HA, Madda JP, et al. Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(4):427–432. doi: 10.1080/00365520310000825.
77. Olsson R, Hägerstrand I, Broomé U, et al. Sampling variability of percutaneous liver biopsy in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Pathol*. 1995;48(10):933–935. doi: 10.1136/jcp.48.10.933.
78. Vuppalanchi R, Unalp A, Van Natta ML, et al. Effects of liver biopsy sample length and number of readings on sampling variability in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(4):481–486. doi: 10.1016/j.cgh.2008.12.015.
79. Abdi W, Millan JC, Mezey E. Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med*. 1979;139(6):667–669. doi: 10.1001/archinte.1979.03630430043014.
80. Maharaj B, Bhoora IG. Complications associated with percutaneous needle biopsy of the liver when one, two, three specimens are taken. *Postgrad Med J*. 1992;68(806):964–967. doi: 10.1136/pgmj.68.806.964.
81. Perrault J, McGill DB, Ott BJ, Taylor WF. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology*. 1978;74(1):103–106.
82. Imamura H, Kawasaki S, Bandai Y, et al. Comparison between wedge and needle biopsies for evaluating the degree of cirrhosis. *J Hepatol*. 1993;17(2):215–219. doi: 10.1016/S0168-8278(05)80041-8.

В.П. Иванов¹, Л.А. Сатанин², А.В. Ким¹, Л.М. Кузенкова³, Т.В. Маргиева³, С.Г. Попович³¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Российская Федерация³ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Неврологические аспекты гипофосфатазии

Контактная информация:

Кузенкова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 134-04-09, e-mail: kuzenkova@nczd.ru

Статья поступила: 25.05.2018 г., принята к печати: 28.06.2018 г.

Гипофосфатазия — редкое наследственное прогрессирующее заболевание, вызванное мутацией в гене ALPL, вследствие которой угнетается активность щелочной фосфатазы. Из-за нарушения процесса минерализации костной ткани в клинической картине преобладают рахитоподобные деформации скелета, но зачастую возникают и другие системные проявления — нарушение дыхания, поражение мочевыделительной системы и неврологические расстройства. У пациентов выявляют судороги, задержку физического и психомоторного развития, дефицит внимания, мышечную слабость, быструю утомляемость, внутричерепную гипертензию, связанную с развитием краниосиностозов. Тяжесть гипофосфатазии зависит от времени ее манифестации: наибольшая смертность регистрируется при перинатальной и инфантильной формах заболевания. Диагностика основана на выявлении характерных клинических симптомов — задержки роста и развития, деформации скелета, болей в мышцах и суставах, преждевременного выпадения зубов. В лабораторных анализах отслеживается стойкое снижение уровня щелочной фосфатазы с учетом возраста и пола пациента; при низкой активности фермента уровни субстратов щелочной фосфатазы пиридоксаль-5-фосфат в крови и фосфоэтанолamina в моче всегда повышены. На рентгенограммах длинных трубчатых костей обнаруживаются «языки» просветления, проецирующиеся от зоны роста в метафизы, а также гипоминерализация, остеопения и другие деформации. Все пациенты с подозрением на гипофосфатазию должны быть проконсультированы клиническим генетиком и обследованы на выявление мутации в гене ALPL.

Ключевые слова: гипофосфатазия, судороги, краниосиностоз, щелочная фосфатаза.

(Для цитирования: Кузенкова Л.М., Маргиева Т.В., Попович С.Г., Иванов В.П., Ким А.В., Сатанин Л.А. Неврологические аспекты гипофосфатазии. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (3): 249–254. doi: 10.15690/pf.v15i3.1905)

Vadim P. Ivanov¹, Leonid A. Satanin², Alexander V. Kim², Ludmila M. Kuzenkova³, Tea V. Margieva³, Sofia G. Popovich³¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation² National Medical Research Center for Neurosurgery n/a Academician N. N. Burdenko, Moscow, Russian Federation³ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Neurological Aspects of Hypophosphatasia

Hypophosphatasia is a rare hereditary progressive disease caused by a mutation in ALPL gene and characterized by low activity of alkaline phosphatase. Due to the disruption of the bone mineralization process, ricket-like deformations of the skeleton occur in the clinic picture more frequently but other systemic manifestations can be also observed as respiratory insufficiency, urinary tract damage, and neurological disorders. Seizures, delayed physical and psychomotor development, attention deficit disorder, muscle weakness, fatigue, intracranial hypertension associated with the development of craniosynostosis are revealed in these patients. The severity of the disease depends on age: the highest mortality is reported in younger patients, in perinatal and infantile forms of hypophosphatasia. Diagnosis is based on the identification of specific clinical manifestations: retardation of growth and development, skeletal deformities, pain in muscles and joints, premature tooth loss. In laboratory tests, a steady decrease in alkaline phosphatase level is detected taking into account age and sex specification. If possible, alkaline phosphatase substrates are measured: levels of pyridoxal-5-phosphate in the blood and phosphoethanolamine in urine are higher at low enzyme activity. Radiographs of long bones typically reveal characteristic 'tongues' of lucency projecting from growth plates into metaphyses, hypomineralization, osteopenia, various kinds of deformation. All patients with suspected hypophosphatasia should be consulted by a clinical geneticist and evaluated to identify possible mutation in the ALPL gene.

Key words: hypophosphatasia, seizures, craniosynostosis, alkaline phosphatase.

(For citation: Ivanov Vadim P., Satanin Leonid A., Kim Alexander V., Kuzenkova Ludmila M., Margieva Tea V., Popovich Sofia G. Neurological aspects of hypophosphatasia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (3): 249–254. doi: 10.15690/pf.v15i3.1905)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гипофосфатазия (ГФФ) является наследственным метаболическим заболеванием, при котором в результате мутации в гене *ALPL* нарушается активность фермента — тканевой неспецифической щелочной фосфатазы (ЩФ) [1]. Клинические проявления заболевания разнообразны (рис. 1): поражаются многие системы и органы, в большинстве случаев преобладают нарушение минерализации костной ткани с развитием остеопении/остеопороза со склонностью к переломам, деформации костей и поражение зубочелюстной системы с потерей зубов [1]. Педиатрам малоизвестно, что в клинической картине гипофосфатазии, особенно при перинатальной и инфантильной формах, ведущими могут стать неврологические нарушения, что затрудняет диагностику и своевременное начало лечения [2].

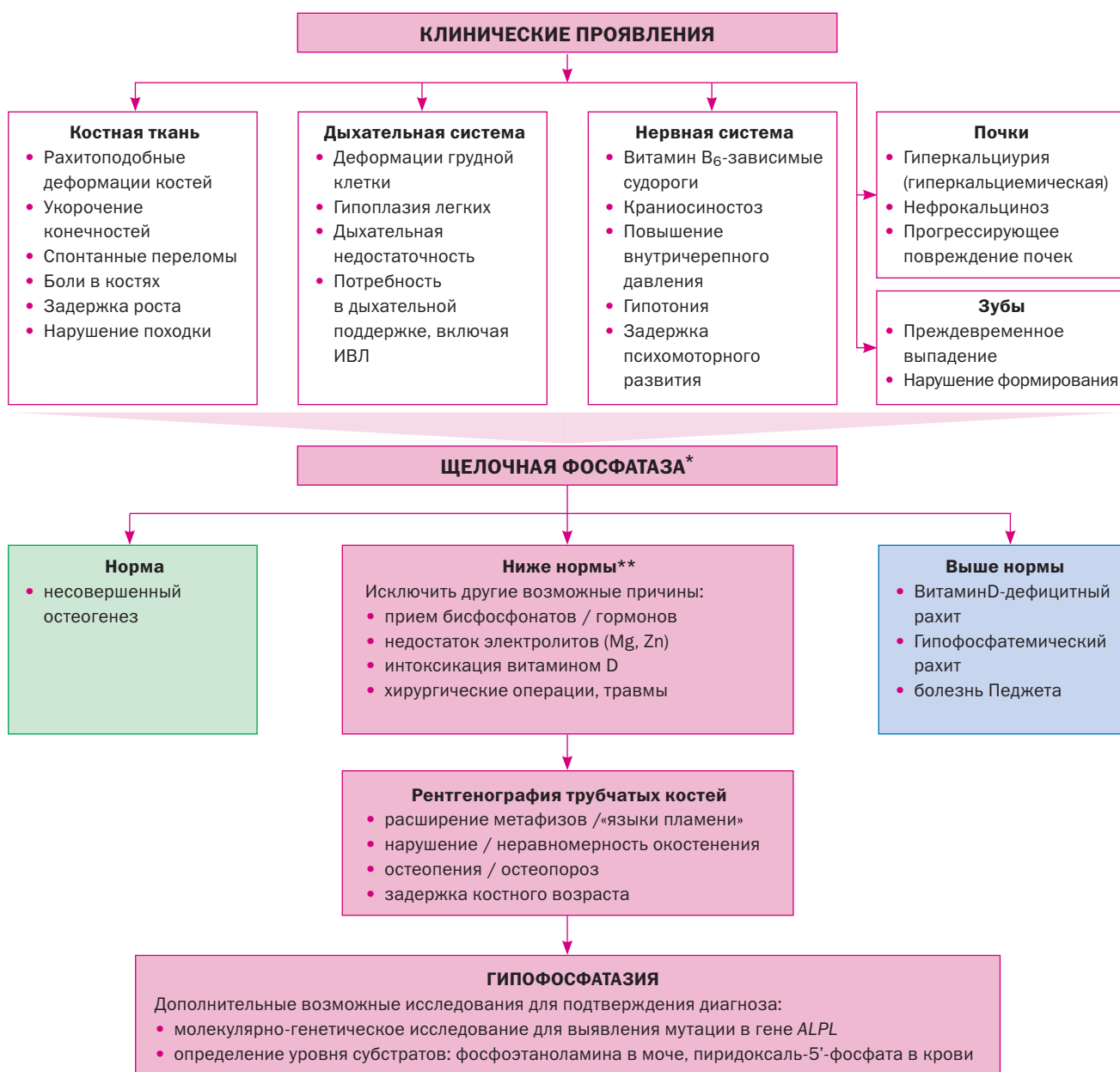
СУДОРОГИ

Патогенез развития судорог при гипофосфатазии связан с участием ЩФ в метаболизме витамина B_6 . Одним из субстратов ЩФ является пиридоксаль-5-фосфат — активный метаболит витамина B_6 и важнейший кофермент для синтеза различных трансмисмиттеров нервной системы.

В норме ЩФ отщепляет от циркулирующего в кровеносном русле пиридоксаль-5-фосфата фосфатную группу, в результате чего образуется более компактная молекула пиридоксала, которая способна проникать через гематоэнцефалический барьер. В цитоплазме клеток нервной системы происходит обратное присоединение фосфата и восстановление пиридоксала до пиридоксаль-5-фосфата, где он играет роль кофактора более чем для 100 апоэнзимов [3]. При гипофосфатазии в результате

Рис. 1. Диагностический алгоритм гипофосфатазии

Fig. 1. Diagnostic algorithm for hypophosphatase



Примечание. * — диапазон нормальных значений зависит от возраста и пола пациента. ** — для подтверждения стойкого снижения активности щелочной фосфатазы требуется как минимум 2 измерения с интервалом 2 нед. ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 Note. * — range of normal values depends on the age and sex of a patient. ** — at least 2 measurements with an interval of 2 weeks are required to confirm a persistent decrease in alkaline phosphatase activity. ИВЛ — artificial ventilation.

снижения активности ЩФ пиридоксаль-5-фосфат не способен проникать через гематоэнцефалический барьер, что приводит к дефициту витамина В₆ в центральной нервной системе и угнетению синтеза ряда нейромедиаторов, в частности гамма-аминомасляной кислоты. Этот патогенетический механизм лежит в основе развития пиридоксинзависимых судорог у пациентов с гипофосфатазией [4]. Как правило, судороги развиваются в течение первых дней жизни, характерны для наиболее тяжелых форм ГФФ — перинатальной и инфантильной, при этом стандартная противосудорожная терапия неэффективна [5]. В литературе описаны 2 случая, когда судороги при ГФФ развились до появления нарушений со стороны костной системы [5, 6]. Фиксируются тонические и/или клонические судороги, миоклонические конвульсии и эпилептические спазмы. Показатели общего анализа крови и биохимические параметры (электролиты, глюкоза, аммиак) могут быть в норме, за исключением низкой активности ЩФ. Маркеры бактериальной или вирусной инфекции в крови, моче и цереброспинальной жидкости не выявляются. На электроэнцефалограмме чаще всего регистрируется мультифокальная активность по типу гипсаритмии [7, 8].

Развитие эпилептических приступов у пациентов с ГФФ прогностически является крайне неблагоприятным признаком: так, до появления специфической терапии все пациенты погибали в возрасте до 18 мес жизни [2].

Пиридоксинзависимые судороги характерны для ряда заболеваний, обусловленных моногенным дефектом, — дефицита антиквитина, семейной гиперфосфатазии, пиридоксальфосфатзависимой эпилептиформной энцефалопатии, гиперпролинемии II типа и гипофосфатазии [9]. Однако, в связи с универсальным подходом к лечению — купированию приступов введением высоких доз пиридоксина — этиология подобных судорог у детей раннего возраста зачастую не подвергается анализу, что не позволяет верифицировать окончательный диагноз.

Известно, что ЩФ, помимо участия в метаболизме витамина В₆ в головном мозге и синтезе нейромедиаторов, отвечает за процесс миелинизации нервных волокон и стабилизации синапсов, а также вовлечена в процессы анаэробного гликолиза, развивающиеся при гипоксии головного мозга, оказывая влияние на метаболизм аденозинтрифосфата [10]. Такая важная роль ЩФ в развитии и функционировании нервной системы может объяснять высокую частоту поражения нервной системы у пациентов с гипофосфатазией, когда активность фермента угнетена. При этом неврологические проявления не обладают какой-либо специфичностью и часто встречаются в практике детского невролога: это судороги, задержка физического и психомоторного развития, дефицит внимания, мышечная слабость, быстрая утомляемость, внутричерепная гипертензия и другие нарушения.

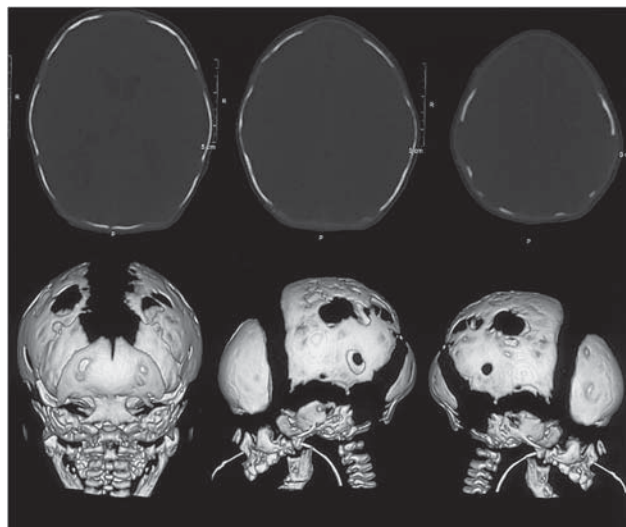
Для более глубокого понимания патогенеза гипофосфатазии и, в частности, развития осложнений со стороны нервной системы требуется дальнейшее изучение роли ЩФ в организме человека.

КРАНИОСИНОСТОЗЫ

Характерной чертой перинатальной и инфантильной форм гипофосфатазии является возникновение краниосиностозов (КС) — преждевременного закрытия одного и более черепных швов. Частота встречаемости КС при гипофосфатазии, по разным данным, составляет до 40%. Краниосиностозы возникают при инфан-

Рис. 2. 3-D компьютерная томография: множественные дефекты костей черепа у пациента с гипофосфатазией

Fig. 2. 3-D computed tomography: multiple defects of the skull bones in a patient with hypophosphatase



тильной и детской формах болезни [11–15] и носят вторичный характер. Патоморфология развития краниосиностозов при гипофосфатазии до конца не ясна. Предположительно процесс формирования может быть связан с нарушением обмена кальция. Основа формирования КС — нарушение кальций-фосфорного обмена и формирования костей черепа. При гипофосфатазии нарушается утилизация кальция костной тканью, как следствие, возникает гиперкальциемия, что клинически проявляется очагами эктопической кальцификации. Чаще всего страдают почки (нефрокальциноз), но очаги могут быть любой локализации. Накопление кальция может происходить в том числе в швах черепа, что вызывает их преждевременное закрытие. При снижении активности тканевой неспецифической щелочной фосфатазы нарушается минерализация костей черепа (рис. 2), формирование кристаллов гидроксиапатита с последующей патологической фиксацией черепных швов. [16]. В связи с этим в большинстве описанных случаев КС при гипофосфатазии сильно варьировал возраст ребенка к моменту выявления патологии швов. Реже специфические для КС деформации черепа отмечаются с рождения, средний возраст выявления патологии — 37 мес [13, 14, 17].

КС при гипофосфатазии отличаются рядом особенностей:

- неспецифичностью поражения: манифестация заболевания может проявиться синостозированием любого черепного шва;
- прогрессирующим течением заболевания: даже при манифестации с одного черепного шва отмечается постепенное закрытие 2 и более швов вплоть до формирования панкраниосиностоза;
- вариативностью клинических проявлений: функциональным исходом краниосиностоза является краниостеноз с формированием краниocereбральной диспропорции. Возрастающее при этом внутричерепное давление вызывает гипертензионный синдром, синдром малой задней черепной ямки с исходом в аномалию Киари I типа;
- прогрессирующим течением: в ряде случаев отмечается манифестация КС после короткого периода неврологической симптоматики.

Говоря более подробно о перечисленных особенностях, стоит отметить, что общее количество выявленных КС при гипофосфатазии небольшое и ограничивается несколькими сериями. В одном из наблюдений описано 20 пациентов, у 7 из них выявлен КС. У одного пациента авторы указывали на внутриутробное развитие КС с формированием характерной деформации черепа. Еще у двоих пациентов синостоз сагиттального шва был верифицирован в 1 и 3 мес жизни соответственно. В остальных случаях КС был выявлен куда в более позднем возрасте — 13–49 мес и носил характер поражения двух черепных швов. У 5 из этих пациентов развилась краниocereбральная диспропорция, что потребовало хирургической коррекции. Стоит отметить, что в двух случаях проводились множественные оперативные вмешательства, что было связано с постепенным вовлечением все большего числа черепных швов, формированием аномалии Киари I типа с соответствующей клинической картиной. На данный момент период наблюдения составляет от 28 мес до 18 лет. У 4 из 7 пациентов уже синостозированы сагиттальный, коронарный и лямбдовидный швы, что также говорит о прогрессирующем течении заболевания вне зависимости от проводимой оперативной коррекции [13]. В литературе описаны случаи выявления КС даже несмотря на проведение ферментозаместительной терапии препаратом асфотаза альфа, что может быть связано в том числе с отсутствием ранней диагностики КС (до начала лечения), поздним началом ферментозаместительной терапии, сложностями подбора поддерживающей терапии — назначением кальцитонина, высоких доз витамина D и препаратов кальция, что может только ухудшить проявления гипофосфатазии [12, 18].

Авторами другой серии описываются 4 пациента в возрасте от 8 до 66 мес (средний возраст 35 мес). Ни в одной серии не указывается на формирование специфической для КС деформации черепа. Тем не менее клиническая картина заболевания представляется краниocereбральной диспропорцией с гипертензионным синдромом. Мальформация Киари I типа в этой серии выявлена у одного пациента. Как и в предыдущем наблюдении, у пациентов более старшего возраста отмечается поражение нескольких черепных швов: у 1 — 3 шва, у 3 — 2. Всем пациентам в этой серии выполнялись краниокорректирующие операции [14].

Во всех описанных случаях ведущим проявлением краниocereбральной диспропорции являлся гипертензионный синдром. При его развитии появляются жалобы на частые интенсивные головные боли, рвоту на высоте головной боли, психопатические нарушения (задержка развития, снижение когнитивных функций, агрессивность и эмоциональная лабильность). Специфическим признаком внутричерепной гипертензии является отек диска зрительного нерва [13, 14, 17].

Известны три основные причины повышения внутричерепного давления при формировании краниосиносто-за у пациентов с ГФФ:

- формирование краниocereбральной диспропорции за счет ограничения роста черепа при КС;
- нарушение ликвородинамики за счет мальформации Киари;
- стеноз отверстия основания черепа за счет утолщения костной ткани, что может вызывать нарушение оттока крови и приводить к венозной гипертензии.

На данный момент существует несколько принципиальных методов коррекции КС — малоинвазивные су-трэктомии, открытые реконструктивные вмешательства

и дистракционный остеогенез. Учитывая прогрессивный характер течения и поздний возраст манифестации заболевания, малоинвазивные методы коррекции КС при данной патологии являются неэффективными. При выполнении открытых реконструктивных вмешательств необходимо учитывать имеющиеся у пациента проблемы формирования костной ткани, в частности возникновение участков гидроксиапатита в области пролиферации остеобластов. Медленная оссификация дефектов черепа, неизбежно возникающих после выполнения эффективной краниокоррекции, может вызывать значительные трудности. Также важным аспектом является возможное развитие стеноза не вовлеченных ранее в патологический процесс швов, что может потребовать повторного оперативного лечения [13]. Учитывая вышеперечисленные факторы, одним из перспективных методов лечения краниocereбральной диспропорции у пациентов с ГФФ является краниальная дистракция. Несомненным ее преимуществом является остеогенез в области растяжения и обеспечение наибольшего прироста интракраниального объема.

Таким образом, пациенты с ГФФ должны получить консультацию невролога, а при выявлении повышенного внутричерепного давления должны быть направлены к нейрохирургу с целью решения вопроса о тактике ведения и возможном оперативном вмешательстве. На данный момент нерешенным остается вопрос о сроках выполнения оперативного вмешательства, что также является предметом дальнейших исследований.

Диагностика краниосиносто-зов

Первичным звеном диагностики являются педиатры и неврологи. При возникновении подозрений на наличие у пациента повышенного внутричерепного давления целесообразны выполнение любого доступного метода нейровизуализации, а также консультация нейрохирурга.

До настоящего момента «золотым стандартом» в диагностике поражений черепных швов является компьютерная томография. Она позволяет не только точно верифицировать пораженный шов, но и оценить другие признаки формирующейся краниocereбральной диспропорции (истончение костей черепа, рисунок «пальцевых вдавлений»). Информативным при выполнении компьютерной томографии является выявление кальцификации участков твердой мозговой оболочки, что также патогномично для гипофосфатазии [17].

Существенным минусом рентгенологических методов диагностики является лучевая нагрузка. С целью ее уменьшения пациентам раннего возраста возможно выполнение нейросонографии с визуализацией черепных швов и определением диастаза между костями черепа. При невозможности визуализации черепного шва либо выявлении значительной асимметрии между парными швами рекомендована консультация нейрохирурга. Наименее информативным при КС методом нейровизуализации является магнитно-резонансная томография, которая не позволяет выявить пораженный шов, но с помощью которой можно оценить положение миндалин мозжечка относительно большого затылочного отверстия, сопутствующие нарушения ликвородинамики, деформацию ликворосодержащих пространств (желудочки мозга, цистерны основания черепа и субарахноидальные пространства). Немаловажным критерием оценки клинического состояния пациента является нейроофтальмологический статус — выявление отека диска зрительного нерва.

Сложности в диагностике гипофосфатазии

В соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ГФФ, наличие клинических проявлений заболевания в сочетании со стойким снижением активности ЩФ является достаточным основанием для постановки диагноза [19, 20].

Повсеместной и крайне важной проблемой остается отсутствие осведомленности врачей, что активность ЩФ зависит от возраста и пола пациента. Важно обращать внимание не только на верхнюю, но и на нижнюю границу нормы, которая тем выше, чем активнее процессы роста ребенка и накопления костной массы [21]. Задача клинических лабораторий — калибровка биохимических анализаторов для предоставления корректных значений активности фермента относительно верхних и нижних границ нормы. Только при этом условии врач сможет адекватно оценить значение активности ЩФ и заподозрить диагноз гипофосфатазии при проведении дифференциальной диагностики.

Уровень активности ЩФ подвержен колебаниям и может значительно меняться — как в сторону повышения (синдром холестаза, алиментарный рахит, болезнь Педжета, гипофосфатемический рахит, заживление переломов), так и понижения (онкологические заболевания, интоксикация витамином D, лечение глюкокортикоидами, бисфосфонатами, хирургические операции, голодание и пр.) [15]. Для корректной оценки значения необходимо измерять ЩФ в динамике — не менее 2 раз с интервалом 1–2 нед.

Несмотря на то, что снижение активности ЩФ является обязательным условием для развития заболевания, в реальной клинической практике не всегда прослеживается четкая корреляция между степенью снижения активности ЩФ и тяжестью клинических проявлений ГФФ.

При интерпретации низкой активности ЩФ важно сопоставлять ее с другими симптомами — темповой задержкой психоречевого и физического развития, судорогами (особенно фармакорезистентными) и другими нарушениями нервной системы и поражением костей (рахитоподобными деформациями).

Для дополнительного подтверждения диагноза всем пациентам проводят генетическое исследование для выявления мутации в гене *ALPL*. На данный момент описано более 350 мутаций, и их число по мере выявления и обследования новых пациентов с каждым годом растет [22]. При этом не у всех пациентов удается обнаружить мутацию в гене *ALPL* с применением стандартного метода секвенирования. В такой ситу-

ации для уточнения диагноза может быть показано проведение полногеномного секвенирования. Этот метод имеет большую информативность в сравнении с исследованием только одного гена или группы генов (генетические панели).

Наследование мутации может происходить как по аутосомно-доминантному, так и аутосомно-рецессивному пути [23], что приводит к широкому спектру выявляемых генотипических вариантов, и одним из открытых вопросов остается корреляция между генотипом и фенотипом пациентов с ГФФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исторически изучение ГФФ проводилось с позиции нарушения минерализации костной ткани, а основным осложнением заболевания было принято считать поражение опорно-двигательного аппарата. При дальнейшем изучении роли ЩФ в организме человека и накоплении опыта наблюдения пациентов с ГФФ стали очевидны другие системные проявления заболевания, в том числе неврологические, которые регистрируют примерно у 25% пациентов с ГФФ в педиатрической популяции. Таким образом, диагностика и последующее ведение этих пациентов является задачей мультидисциплинарной.

Каждый пациент с ГФФ, сопровождающейся неврологическими проявлениями, должен быть проконсультирован по показаниям профильными специалистами — неврологом, эпилептологом, клиническим генетиком, психологом, окулистом, нейрохирургом. В зависимости от выявленных нарушений проводится индивидуальный выбор тактики ведения, а именно назначение специфической терапии, решение вопроса об оперативном лечении, необходимости инициации ферментозаместительной терапии.

В случае затруднений при постановке диагноза и выбора метода лечения решения должны приниматься врачебным консилиумом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ORCID

Л.М. Кузенкова

<https://orcid.org/0000-0001-8077-5313>

Т.В. Маргиева

<https://orcid.org/0000-0002-2395-1322>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1192:190–200. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05387.x.
2. Taketani T. Neurological symptoms of hypophosphatasia. *Subcell Biochem.* 2015;76:309–322. doi: 10.1007/978-94-017-7197-9_14.
3. Coburn SP, Whyte MP. Role of phosphatases in the regulation of vitamin B-6 metabolism in hypophosphatasia and other disorders. In: Leklem JE, Reynolds RD, editors. *Clinical and physiological applications of vitamin B-6*. New York, USA: AR Liss; 1988. pp. 65–93.
4. Surtees R, Mills P, Clayton P. Inborn errors affecting vitamin B6 metabolism. *Future Neurol.* 2006;1(5):615–620. doi: 10.2217/14796708.1.5.615.
5. Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, et al. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone.* 2007;40(6):1655–1661. doi: 10.1016/j.bone.2007.01.020.
6. Belachew D, Kazmerski T, Libman I, et al. Infantile hypophosphatasia secondary to a novel compound heterozygous mutation presenting with pyridoxine-responsive seizures. *JIMD Rep.* 2013;11:17–24. doi: 10.1007/8904_2013_217.
7. Yamamoto H, Sasamoto Y, Miyamoto Y, et al. A successful treatment with pyridoxal phosphate for West syndrome in hypophosphatasia. *Pediatr Neurol.* 2004;30(3):216–218. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2003.08.003.

8. Fukazawa M, Tezuka J, Sasazuki M, et al. Infantile hypophosphatasia combined with vitamin B6-responsive seizures and reticular formation lesions on magnetic resonance imaging: a case report. *Brain Dev.* 2018;40(2):140–144. doi: 10.1016/j.braindev.2017.07.015.
9. van Karnebeek CD, Jaggumantri S. Current treatment and management of pyridoxine-dependent epilepsy. *Curr Treat Options Neurol.* 2015;17(2):335. doi: 10.1007/s11940-014-0335-0.
10. Diez-Zaera M, Diaz-Hernandez JI, Hernandez-Alvarez E, et al. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase promotes axonal growth of hippocampal neurons. *Mol Biol Cell.* 2011;22(7):1014–1024. doi: 10.1091/mbc.E10-09-0740.
11. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism.* 2018;82:142–155. doi: 10.1016/j.metabol.2017.08.013.
12. Bianchi ML. Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. *Osteoporos Int.* 2015;26(12):2743–2757. doi: 10.1007/s00198-015-3272-1.
13. Collmann H, Mornet E, Gattenlöhner S, et al. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst.* 2008;25(2):217–223. doi: 10.1007/s00381-008-0708-3.
14. Kosnik-Infinger L, Gendron C, Gordon CB, et al. Enzyme replacement therapy for congenital hypophosphatasia allows for surgical treatment of related complex craniosynostosis: a case series. *Neurosurg Focus.* 2015;38(5):E10. doi: 10.3171/2015.2.FOCUS14847.
15. Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):233–246. doi: 10.1038/nrendo.2016.14.
16. Durussel J, Liu J, Campbell C, et al. Bone mineralization-dependent craniosynostosis and craniofacial shape abnormalities in the mouse model of infantile hypophosphatasia. *Dev Dyn.* 2016;245(2):175–182. doi: 10.1002/dvdy.24370.
17. Poryo M, Meyer S, Eymann R, et al. Clinical images: a cloudy skull — hypophosphatasia as reason for copper-beaten skull. *Neuropediatrics.* 2016;47(6):410–411. doi: 10.1055/s-0036-1593532.
18. Linglart A, Biosse-Duplan M. Hypophosphatasia. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(3):95–105. doi: 10.1007/s11914-016-0309-0.
19. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипофосфатазии у детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2016. — Т.13. — №6 — С. 539–543. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Savostianov KV, et al. Clinical recommendation to the diagnostics and treatment of hypophosphatasia in children. *Pediatric pharmacology.* 2016;13(6):539–543. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i6.1665.
20. Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab.* 2017;122(1–2):4–17. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.07.010.
21. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem.* 2012;58(5):854–868. doi: 10.1373/clinchem.2011.177741.
22. [sesep.uvsq.fr](http://www.sesep.uvsq.fr) [Internet]. ALPL mutations database. Hypophosphatasia (MIM 146300, 241500, 241510) [cited 2018 May 15]. available from: http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php.
23. Mornet E, Yvard A, Taillandier A, et al. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet.* 2011;75(3):439–445. doi: 10.1111/j.1469-1809.2011.00642.x.

В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе, А.Г. Агаронян

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

Реакция Яриша–Герксгеймера у ребенка с внебольничной пневмонией: клинический случай

Контактная информация:

Таточенко Владимир Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения диагностики и восстановительного лечения НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, e-mail: tatovk@yandex.ru

Статья поступила: 21.04.2018 г., принята к печати: 28.06.2018 г.

Реакция Яриша–Герксгеймера (ЯГ) — шокоподобное состояние в ответ на противомикробную терапию вследствие высвобождения токсинов из распадающихся микробных тел. Реакция возникает преимущественно у больных спирохетозами, реже при бруцеллезе, бартонеллезе, риккетсиозах, возможна также при сепсисе и менингококцемии. Реакция ЯГ при внебольничной пневмонии у детей ранее не описана. Приводим собственное наблюдение подобной реакции у ребенка с верхнедолевой пневмонией, связанной с лечением амоксициллином и разрешившейся после введения преднизолона.

Ключевые слова: дети, внебольничная пневмония, реакция Яриша–Герксгеймера, парадоксальная реакция, шок.

(Для цитирования: Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Агаронян А.Г. Реакция Яриша–Герксгеймера у ребенка с внебольничной пневмонией: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (3): 255–259. doi: 10.15690/pf.v15i3.1906)

ОБОСНОВАНИЕ

Среди неблагоприятных событий при применении противомикробных средств особенной категорией можно считать реакции, связанные с воздействием препарата на возбудителя инфекции. Разрушение микробной клетки сопровождается выделением липополисахаридов микробной стенки, антигенов и иных субстанций, способных вызывать как иммунопатологические, так и токсические реакции. У детей с тяжелыми внебольничными пневмониями, в основном пневмококковыми, бактерицидные β-лактамы препараты могут вызывать массовое высвобождение антигена возбудителя с формированием иммунных комплексов и развитием метапневмонического плеврита с длитель-

ной лихорадкой, но без шокоподобных клинических проявлений [1]. Другой вариант шоковой реакции, наблюдаемый в начале антибактериального лечения, впервые был описан Яришем (1895 г.), позднее — Герксгеймером и Краузе (1902 г.) у больных первичным сифилисом как осложнение терапии ртутью. Причиной развития реакции Яриша–Герксгеймера (ЯГ) считают выброс в системный кровоток эндотоксинов при распаде возбудителей, что запускает системный воспалительный ответ в течение нескольких часов от начала антибактериальной терапии [2].

Развитие реакции ЯГ описано преимущественно у больных спирохетозами — сифилисом, лептоспирозом, болезнью Лайма, возвратным тифом, ангиной

Vladimir K. Tatochenko, Maya D. Bakradze, Asmik Agaronian

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

The Jarisch-Herxheimer Reaction in a Child with Community-Acquired Pneumonia: a Clinical Case

The Jarisch-Herxheimer reaction (JHR) is a shock-like state in response to antimicrobial therapy due to the release of toxins from decomposing microbial bodies. The reaction mainly occurs in patients with spirochetosis, less often in patients with brucellosis, bartonellosis, rickettsiosis, and can be possibly observed in patients with sepsis or meningococemia. The JHR in children with community-acquired pneumonia has not been previously described. The article provides the author's own observation of a similar reaction in a child with upper lobe pneumonia associated with amoxicillin treatment and resolved after the administration of prednisolone.

Key words: children, community-acquired pneumonia, Jarisch-Herxheimer reaction, paradoxical response, shock.

(For citation: Tatochenko Vladimir K., Bakradze Maya D., Agaronian Asmik. The Jarisch-Herxheimer Reaction in a Child with Community-Acquired Pneumonia: a Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (3): 255–259. doi: 10.15690/pf.v15i3.1906)

Симановского–Плаута–Венсана [3–5]. Чаще всего описывают реакции ЯГ в ответ на лечение пенициллинами (бензилпенициллин, амоксициллин), но они не связаны с каким-либо классом препаратов и могут возникать при лечении цефалоспоринов 3-го поколения, тетрациклинами, эритромицином и другими макролидами, ципрофлоксацином [6–8].

Несмотря на то что реакция ЯГ чаще всего возникает при лечении спирохетозов, ее описывали и у больных бруцеллезом, туляремией, трихинеллезом, бартонеллезом, что подчеркивает ее универсальность [9]. Описаны случаи возникновения реакции ЯГ на начальном этапе антибактериальной терапии интраокулярного туберкулеза (*antitubercular treatment of an intraocular tuberculosis*) [10]. Из заболеваний, вызванных кокковой флорой, найдены описания реакции ЯГ при менингококковой инфекции, одонтогенном стрептококковом сепсисе [11, 12]. В ответ на лечение пневмоний реакция ЯГ наблюдалась при Ку-лихорадке [13]. Описания реакции ЯГ в ответ на лечение внебольничных пневмоний у детей ранее не публиковались. Кроме того, не проводились исследования частоты развития реакции Яриша–Герксгеймера при разных нозологиях.

Допускаются два варианта реализации реакции ЯГ — по типу эндотоксического шока и иммунокомплексного воспаления. Большинство авторов признают ключевую роль цитокинов — интерлейкинов (Interleukin, IL) 6, 8; фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α , продуцируемых при активации моноцитарно-макрофагальной системы эндотоксинами и компонентами бактериальной клетки [14, 15]. Связь между концентрацией TNF, IL6, С-реактивного белка (СРБ) в крови и развитием реакции ЯГ признается, однако не всеми [16].

Вероятность связи реакции ЯГ с эндотоксинемией подтверждается данными о более редком ее развитии при использовании бактериостатических препаратов. Так, R. Nadelman и соавт. выявили более редкое развитие реакции ЯГ у пациентов с болезнью Лайма, получавших в качестве терапии бактериостатический препарат доксициклин, по сравнению с больными, получавшими бактерицидный цефуроксим (8 и 29% соответственно) [17]. Наблюдения связи шоковой реакции с применением при менингококковой инфекции в качестве стартовых бактерицидных препаратов, прежде всего пенициллинов, явились основанием для рекомендации использования с этой целью бактериостатика хлорамфеникола [18].

Реже описывают связь реакции ЯГ с иммунокомплексным воспалением. Так, С. Loveday и J. Bingham показали четырехкратное возрастание концентрации иммуноглобулинов (Immunoglobulin, Ig) G и M через 2–8 ч от начала антибактериальной терапии у больных сифилисом, усматривая возможную роль циркулирующих иммунных комплексов в развитии реакции ЯГ [19]. Однако иммунокомплексная реакция в самом начале лечения пневмококковых пневмоний (метапневмонический плеврит) не имеет характера шоковой [1].

В большинстве случаев реакция ЯГ развивается спустя 1–6 ч после первого введения антибактериального препарата [2], что отличает ее от анафилактических шоковых реакций на препарат, которые обычно возникают в течение первого часа. Более того, особенностью реакции ЯГ, отличающей ее от анафилактической, является отсутствие уртикарных элементов на коже, отека голосовых складок, диспноэ [20]. Клинические проявления реакции ЯГ включают в себя повышение

температуры до высоких фебрильных цифр, озноб, тахикардию, снижение артериального давления, тахипноэ; реже наблюдаются головная боль, миалгии, артралгии, лимфаденопатия, судороги [21]. Специфических лабораторных маркеров реакции ЯГ нет. В крови описывается лейкоцитоз, лимфопения, повышение скорости оседания эритроцитов. Однако эти изменения могут быть обусловлены основным заболеванием [22].

Основу терапии реакции ЯГ составляет применение глюкокортикостероидных препаратов, в т.ч. оральных, достаточно быстро купирующих шоковые проявления [3]. Именно поэтому у больных, у которых развитие реакции ЯГ вероятно, оправдано профилактическое применение стероидов [1]. Так, больным первичным сифилисом рекомендовано профилактическое назначение преднизолона в дозе 30–50 мг до начала антибактериальной терапии [23]. Терапия моноклональными антителами к TNF α и IL1 снижает тяжелые клинические проявления реакции ЯГ [24].

При всей клинической тяжести реакций ЯГ их исход обычно благоприятный. J. Li и соавт., описывая развитие реакции ЯГ у 16 из 1125 больных сифилисом, получавших антибактериальную терапию, указали во всех случаях на спонтанное выздоровление в течение 24 ч без дополнительного лечения [25].

Целью данной публикации является описание реакции ЯГ у ребенка с внебольничной пневмонией.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Ребенок Ф., 2 года 9 мес, поступил на 4-е сут болезни с жалобами на лихорадку и кашель. Заболевание началось с подъема температуры до 40 °С, сухого кашля. При снижении температуры тела жаропонижающими препаратами чувствовал себя удовлетворительно, был активен, аппетит снижен незначительно. На 3-и сут лихорадки был назначен цефиксим в дозе 8 мг/кг массы тела в сутки, который не оказал положительного эффекта в течение 24 ч, и ребенок был госпитализирован.

Физикальная диагностика

Состояние ребенка при поступлении средней тяжести. Несмотря на высокую лихорадку, ребенок был активен, признаков тяжести не наблюдалось. Катаральные явления отсутствовали. Аускультативно определялось ослабленное дыхание в правой подмышечной области, хрипов и тахипноэ нет (частота дыхательных движений, ЧДД, 32/мин); частота сердечных сокращений (ЧСС, 120/мин) соответствовала уровню лихорадки, насыщение крови кислородом в норме (98%). Тоны сердца звучные, печень и селезенка не увеличены.

Диагностические процедуры

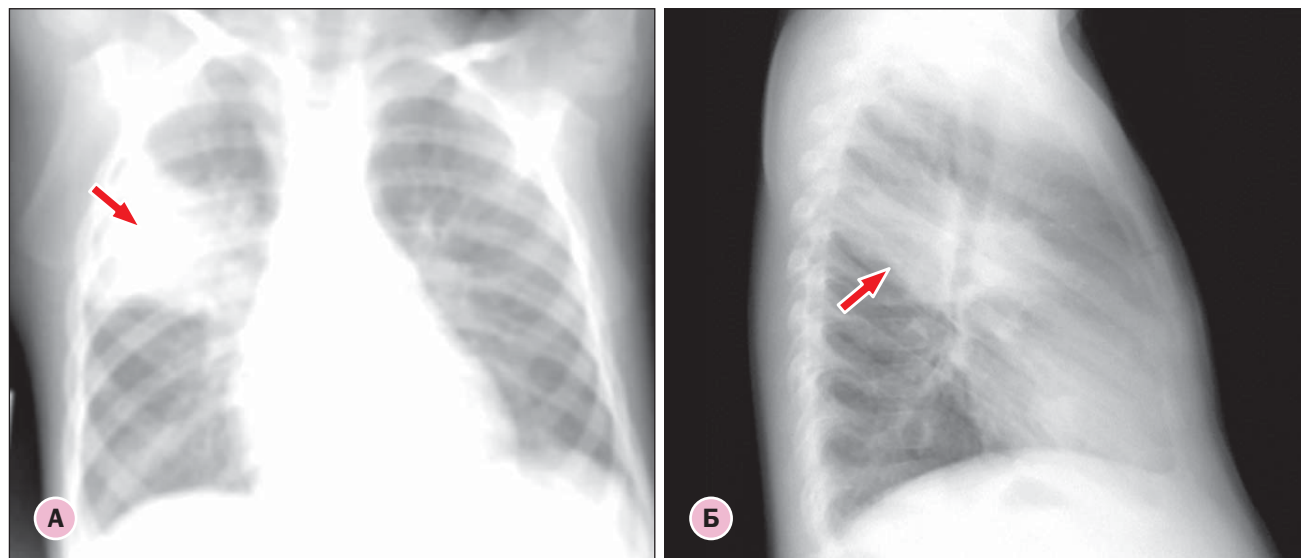
Анализ крови с выраженной воспалительной реакцией: лейкоциты $18 \times 10^9/\text{л}$ (норма $6\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилы $13 \times 10^9/\text{л}$ (норма $1,5\text{--}8,5 \times 10^9/\text{л}$), СРБ 259 мг/л (норма <5 мг/л), прокальцитонин 4,84 нг/мл (норма <0,05 нг/мл). Анализ мочи без патологии. На рентгенограмме органов грудной клетки определялся плотный гомогенный альвеолярный инфильтрат, занимавший весь аксиллярный субсегмент верхней доли правого легкого (рис. 1).

Клинический диагноз

На основании данных физикального осмотра в сочетании с проведенными обследованиями поставлен диагноз: «Правосторонняя типичная (предположительно пневмококковая) верхнедолевая пневмония».

Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка Ф. при поступлении (от 31.10.17 г.)

Fig. 1. Chest X-ray of the child F. at admission (dated Oct 31, 2017)



Примечание. А — прямая проекция, Б — правая боковая проекция. Различим плотный альвеолярный инфильтрат в аксиллярном субсегменте правой верхней доли. Стрелкой отмечена зона затемнения высокой интенсивности в проекции SII–III верхней доли правого легкого.

Note. A — frontal view, B — right lateral view. A dense alveolar infiltrate can be seen in the axillary subsegment of the right upper lobe. The arrow indicates a high-intensity blackening in the SII–III view of the right upper lobe.

257

Медицинские вмешательства

Пациенту Ф. назначен амоксициллин в дозе 100 мг/кг в сутки в 2 приема (ребенок посещал детский сад — фактор риска устойчивости пневмококков). Примечательно, что ребенок был однократно вакцинирован в возрасте 2 лет полисахаридной вакциной Пневмо 23.

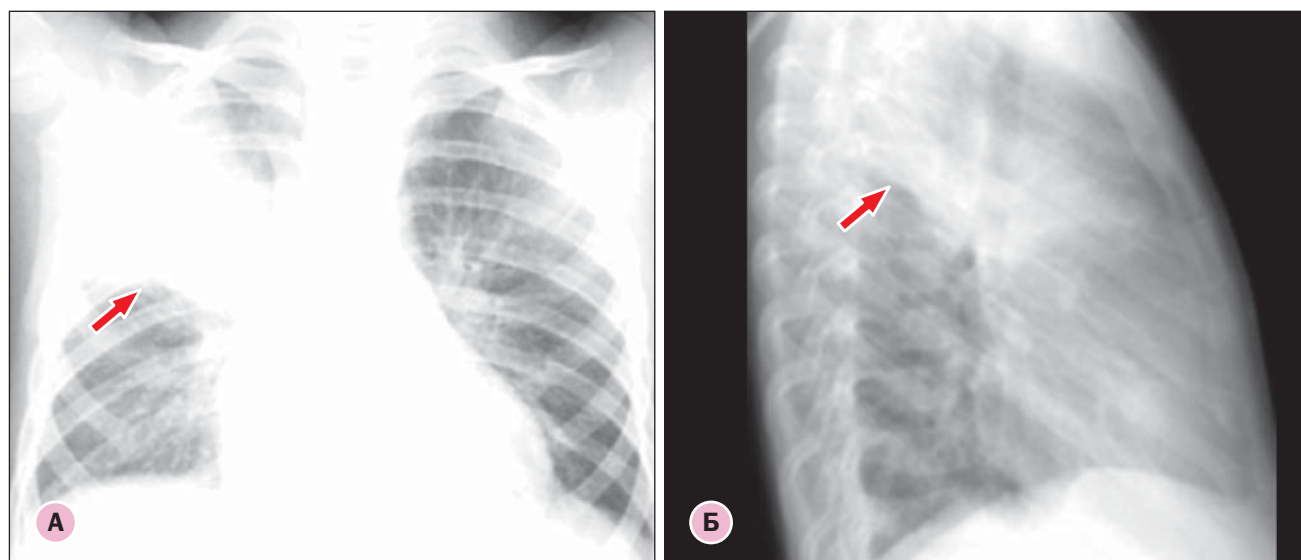
Динамика и исходы

В течение первого дня лечения (2 введения антибактериального препарата) лихорадка сохранялась в преде-

лах 38–38,5 °С, дважды отмечался подъем температуры тела до 40 °С. Состояние ребенка оставалось удовлетворительным, он был активен, охотно пил, аппетит был сохранен. На вторые сутки, до введения 3-й дозы антибиотика, у пациента произошло повышение температуры тела до 40 °С, которое сопровождалось потрясающим ознобом, слабостью (не вставал с кровати), отказом от приема пищи и воды. Отмечались тахипноэ (ЧДД 60/мин), тахикардия (ЧСС 175 уд/мин), приглушение сердечных тонов, артериальное давление 95/50 мм рт.ст.,

Рис. 2. Повторная рентгенограмма органов грудной клетки ребенка Ф. на фоне признаков прогрессирования патологического процесса (от 02.11.17 г.)

Fig. 2. Repeated chest X-ray of the child F. against signs of pathological process progression (dated Nov 2, 2017)

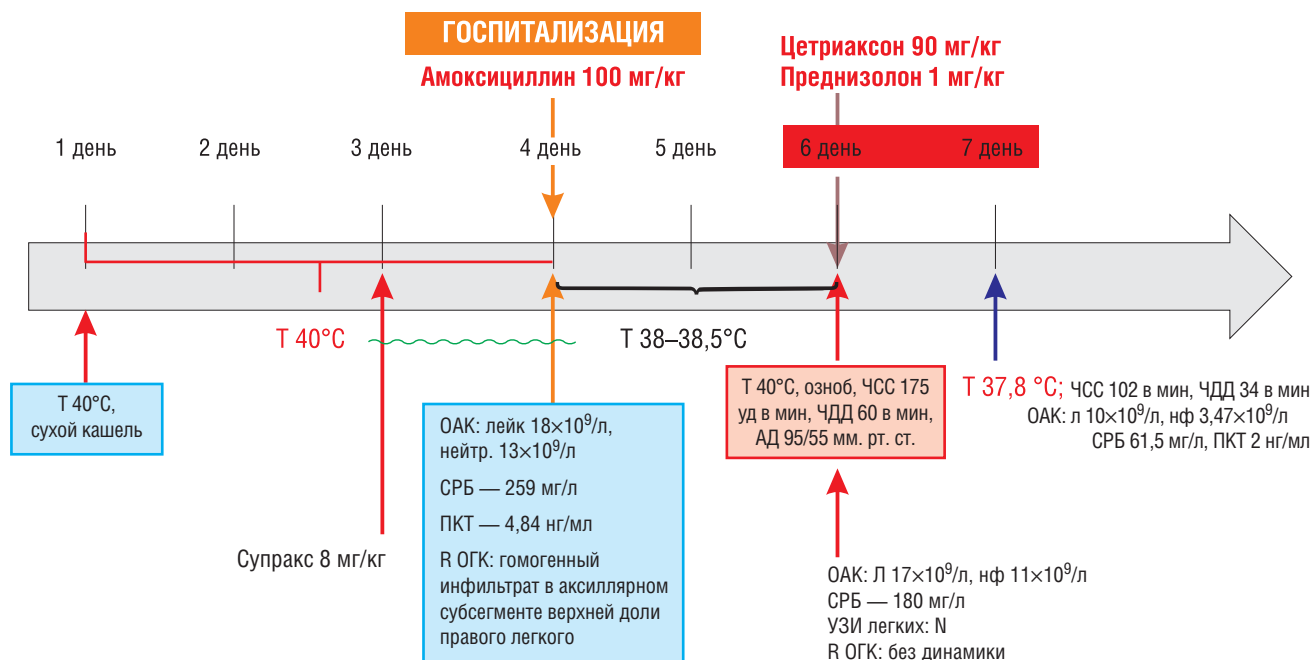


Примечание. А — прямая проекция, Б — правая боковая проекция. В сравнении со снимками от 31.10.17 г. — небольшое усиление легочного рисунка в верхней доле. Инфильтрат без изменений. Стрелкой отмечена зона инфильтрации в проекции верхней доли правого легкого.

Note. A — frontal view, B — right lateral view. As compared to the images dated Oct 31, 2017, there is a slight enhancement of the pulmonary pattern in the upper lobe. The infiltrate is without changes. The arrow marks the infiltration area in the view of the right upper lobe.

Рис. 3. Временная шкала

Fig. 3. The time scale



Примечание. ОАК — общий (клинический) анализ крови, Р ОГК — рентгенограмма органов грудной клетки.

Note. CBC — complete (clinical) blood count, CXR — chest X-ray.

слабое наполнение пульса, снижение сатурации кислорода (SaO₂) до 85%. Аускультативная картина в легких — без существенной динамики.

С целью исключения прогрессирования патологического процесса и развития осложнения (метапневмического плеврита) проведено ультразвуковое исследование легких и плевральных полостей, не выявившее выпота. Рентгенограммой подтверждено отсутствие существенного ухудшения местного статуса, определялось лишь незначительное усиление легочного рисунка в проекции верхней доли правого легкого, что не могло объяснить ухудшение состояния (рис. 2). Против обострения процесса свидетельствовало также отсутствие нарастания воспалительных маркеров, имело место даже некоторое снижение их уровня (число лейкоцитов 17×10⁹/л, нейтрофилы 11×10⁹/л, СРБ 180 мг/л).

Развившаяся на 2-е сут терапии картина была расценена нами как проявление токсической шоковой реакции по типу реакции ЯГ, в связи с чем антибактериальная терапия была продолжена парентеральным введением цефтриаксона в дозе 90 мг/кг, и назначен преднизолон в дозе 15 мг (1 мг/кг) *per os*. Лихорадка начала снижаться через 2 ч на фоне прекращения озноба и улучшения самочувствия ребенка; на утро следующего дня симптомы интоксикации купировались полностью (ЧСС 102, ЧДД 34/мин, SaO₂ 98%). Число лейкоцитов в крови снизилось до 10×10⁹/л, нейтрофилов — до 3,47×10⁹/л, концентрация СРБ — до 61,5 мг/л, прокальцитонина — до 2 нг/мл. Дальнейшее течение было гладким; преднизолон был отменен на 3-и сут, антибиотик — на 6-е сут. Катамнез через 2 нед от начала болезни патологии не выявил (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резкое ухудшение состояния ребенка с пневмонией после начала терапии амоксициллином не было связано

с прогрессированием процесса или развитием осложнения, что подтвердили в том числе проведенные дополнительные обследования. Мы не могли исключить развитие патологической реакции на введение амоксициллина, в связи с чем была произведена смена антибактериальной терапии на цефалоспорин 3-го поколения. Однако, проведенный анализ ситуации позволил диагностировать реакцию ЯГ и с эффектом применить преднизолон. То, что реакция не возникла на введение цефиксима накануне госпитализации, вполне объяснимо крайне низкой чувствительностью пневмококков к этому препарату и его низкой эффективностью при типичной пневмонии [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакция ЯГ при внебольничных пневмониях, которые у детей обычно вызываются пневмококками, ранее не описана. При достаточно высокой частоте пневмоний в раннем возрасте отсутствие в литературе упоминаний о шоковых реакциях в начале лечения говорит об их редкости при данной патологии и нецелесообразности профилактических мер, как это проводится при лечении спирохетозов. Тем не менее возможность возникновения реакции ЯГ следует предполагать при ухудшении состояния больного в первые дни лечения антибиотиками с тем, чтобы провести дифференциальную диагностику с прогрессированием процесса и быстро оказать больному эффективную помощь.

Информированное согласие

От родителя пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, а также на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К. *Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство*. Новое, доп. изд. — М.: ПедиатрЪ; 2015. — С. 210–215. [Tatochenko VK. *Bolezni organov dykhaniya u detei. Prakticheskoe rukovodstvo*. New, revised ed. Moscow: Peditr; 2015. pp. 210–215. (In Russ).]
2. Koton Y, Bisharat N. Tick-borne relapsing fever with severe Jarisch-Herxheimer reaction. *Isr Med Assoc J*. 2018;1(20):62–63.
3. Wang C, He S, Yang H, et al. Unique manifestations and risk factors of Jarisch-Herxheimer reaction during treatment of child congenital syphilis. *Sex Transm Infect*. 2017. doi: 10.1136/sextrans-2016-053083.
4. Guerrier G, Lefèvre P, Chouvin C, D'Ortenzio E. Jarisch-Herxheimer reaction among patients with leptospirosis: incidence and risk factors. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96(4):791–794. doi: 10.4269/ajtmh.16-0457.
5. Конева О.А., Барскова В.Г., Ананьева Л.П., Алекберова З.С. Реакция Яриша–Геркшеймера при хронической болезни Лайма // *Научно-практическая ревматология*. — 2002. — Т.40. — №3 — С. 62–65. [Koneva OA, Barskova VG, Ananieva LP, Alekberova ZS. Yarish-Gerkshheimer reaction in chronic Lyme disease (case reports). *Science-practical rheumatology*. 2002;40(3):62–65. (In Russ).]
6. Nizic T, Velikanje E, Ruzic-Sabljic E, Arnez M. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with clarithromycin and amoxicillin. *Wien Klin Wochenschr*. 2012;124(13–14):427–433. doi: 10.1007/s00508-012-0194-1.
7. Guerrier G, Doherty T. Comparison of antibiotic regimens for treating louse-borne relapsing fever: a meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105(9):483–490. doi: 10.1016/j.trstmh.2011.04.004.
8. Webster G, Schiffman JD, Dosanjh AS, et al. Jarisch-Herxheimer reaction associated with ciprofloxacin administration for tick-borne relapsing fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(6):571–573. doi: 10.1097/00006454-200206000-00020.
9. Belum GR, Belum VR, Chaitanya Arudra SK, Reddy BS. The Jarisch-Herxheimer reaction: revisited. *Travel Med Infect Dis*. 2013;11(4):231–237. doi: 10.1016/j.tmaid.2013.04.001.
10. Abroug N, Khochtali S, Ksiaa I, et al. Jarisch-Herxheimer reaction after antitubercular treatment of an intraocular tuberculosis. *Tunis Med*. 2015;93(3):201–203.
11. Berkowitz F, Vallabh P, Altman D, et al. Jarische-Herxheimer reaction in meningococcal meningitis. *Am J Dis Child*. 1983;137(6):599. doi: 10.1001/archpedi.1983.02140320075018.
12. Moss H, Collier JM, Collier S. 'An unusual response of dental sepsis to antibiotics: parallels with the Jarisch-Herxheimer reaction'. *BMJ Case Rep*. 2012;2012:bcr0720114500. doi: 10.1136/bcr.07.2011.4500.
13. Kaplanski G, Granel B, Vaz T, Durand JM. Jarisch-Herxheimer reaction complicating the treatment of chronic Q fever endocarditis: elevated TNFalpha and IL-6 serum levels. *J Infect*. 1998;37(1):83–84. doi: 10.1016/S0163-4453(98)91120-3.
14. Vidal V, Scragg IG, Cutler SJ, et al. Variable major lipoprotein is a principal TNF-inducing factor of louse-borne relapsing fever. *Nat Med*. 1998;4(12):1416–1420. doi: 10.1038/4007.
15. Negussie Y, Remick DG, Deforge LE, et al. Detection of plasma Tumor-Necrosis-Factor, Interleukin-6, and Interleukin-8 during the Jarisch-Herxheimer reaction of relapsing fever. *J Exp Med*. 1992;175(5):1207–1212. doi: 10.1084/jem.175.5.1207.
16. Cuevas LE, Borgnolo G, Hailu B, et al. Tumour necrosis factor, interleukin-6 and C-reactive protein in patients with louse-borne relapsing fever in Ethiopia. *Ann Trop Med Parasitol*. 1995;89(1):49–54. doi: 10.1080/00034983.1995.11812928.
17. Nadelman RB, Luger SW, Frank E, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med*. 1992;117(4):273–280. doi: 10.7326/0003-4819-117-4-273.
18. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. *Бактериальные менингиты у детей*. — М.; 2003. — С. 192–201. [Sorokina MN, Ivanova VV, Skripchenko NV. *Bakterial'nye meningity u detei*. Moscow; 2003. pp. 192–201. (In Russ).]
19. Loveday C, Bingham JS. Changes in circulating immune complexes during the Jarisch Herxheimer reaction in secondary syphilis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1993;12(3):185–191. doi: 10.1007/bf01967109.
20. Macy E, Poon KY. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med*. 2009;122(8):778 e771–777. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.01.034.
21. Butler T. The Jarisch-Herxheimer reaction after antibiotic treatment of spirochetal infections: a review of recent cases and our understanding of pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96(1):46–52. doi: 10.4269/ajtmh.16-0434.
22. Hori H, Sato Y, Shitara T. Congenital syphilis presenting as Jarisch-Herxheimer reaction at birth. *Pediatr Int*. 2015;57(2):299–301. doi: 10.1111/ped.12417.
23. Graciansky PD, Grupper C. Cortisone therapy in the prevention of the herxheimer reaction in early syphilis. *Br J Vener Dis*. 1961;37(4):247–251.
24. Fekade D, Knox K, Hussein K, et al. Prevention of Jarisch-Herxheimer reactions by treatment with antibodies against tumor necrosis factor α. *N Engl J Med*. 1996;335(5):311–315. doi: 10.1056/nejm199608013350503.
25. Li J, Wang LN, Zheng HY. Jarisch-Herxheimer reaction among syphilis patients in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(10):1304–1307. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04544.x.
26. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Полякова А.С., и др. Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т.13. — №5 — С. 425–430. [Tatochenko VK, Bakradze MD, Polyakova AS, et al. Amoxicillin, the main drug for treating community-acquired pneumonia and otitis media, recommended but often not followed. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(5):425–430. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i5.1636.

ORCID

В.К. Таточенко

<http://orcid.org/0000-0001-8085-4513>

М.Д. Бакрадзе

<http://orcid.org/0000-0001-6474-6766>

А.Г. Агаронян

<https://orcid.org/0000-0002-6548-5737>

Е.Ю. Дьяконова¹, И.В. Поддубный², А.А. Гусев¹, А.С. Бекин¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Преимущества малоинвазивной хирургии спаечной болезни у детей

Контактная информация:

Дьяконова Елена Юрьевна, кандидат медицинских наук, руководитель отделения неотложной и плановой хирургии, заместитель главного врача по хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-06-12, e-mail: dyakonova@nczd.ru

Статья поступила: 25.06.2018 г., принята к печати: 28.06.2018 г.

Обоснование. Лапароскопические операции имеют преимущества по сравнению с лапаротомией. В педиатрической практике только единичные исследования посвящены ведущей роли лапароскопии в лечении спаечной болезни у детей, рандомизированных контролируемых исследований не проводилось. **Цель исследования** — оценить преимущества лапароскопических методов хирургического лечения пациентов со спаечной кишечной непроходимостью. **Результаты.** В основную группу включены 58 детей в возрасте от 10 сут до 18 лет, которым была выполнена лапароскопическая операция. В группу сравнения вошли 49 детей с острой спаечной кишечной непроходимостью. Частота ранней и поздней спаечной непроходимости составила 18 (31%) и 40 (69%) случаев в основной группе, 21 (42,9%) и 28 (57,1%) — в группе сравнения. Количество ранее перенесенных оперативных вмешательств в основной группе колебалось от 1 до 6, в группе сравнения — от 1 до 7. Преимущества лапароскопического подхода к лечению острой спаечной непроходимости подтверждаются достоверно меньшей выраженностью послеоперационного пареза кишечника и быстрым восстановлением перистальтики, ранним началом энтерального питания и сравнительно быстрой выпиской из стационара. Важно отметить отсутствие в лапароскопической группе ранних и поздних послеоперационных осложнений, прежде всего повторных случаев кишечной непроходимости (в отличие от группы сравнения, где у двух больных потребовались повторные операции по поводу непроходимости). **Заключение.** Лапароскопические технологии являются методом выбора при лечении детей с острой спаечной кишечной непроходимостью вне зависимости от возраста пациентов, степени распространенности спаечного процесса, анатомического механизма обструкции кишечника.

Ключевые слова: дети, спаечная кишечная непроходимость, лапароскопия.

(Для цитирования: Дьяконова Е.Ю., Поддубный И.В., Гусев А.А., Бекин А.С. Преимущества малоинвазивной хирургии спаечной болезни у детей. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (3): 260–263. doi: 10.15690/pf.v15i3.1907)

ОБОСНОВАНИЕ

Острая спаечная кишечная непроходимость (СКН) у детей — тяжелое заболевание, требующее экстренного оперативного вмешательства [1]. По разным данным, послеоперационные состояния у детей осложняются СКН

в 1,1–6% случаев [2, 3], другими видами кишечной непроходимости — в 30–40%: до 60% всех релапаротомий выполняется по поводу острой СКН, из них до 90% — в первый год после хирургического лечения основного заболевания. У детей до 3 лет жизни острая СКН развивается редко [4].

Elena Yu. Dyakonova¹, Igor V. Poddubny², Alexey A. Gusev¹, Aleksandr S. Bekin¹¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

The Advantages of Minimally Invasive Surgery for Peritoneal Adhesions in Children

Background. Laparoscopic surgery has advantages over laparotomy. In pediatric practice, only single studies have been devoted to the leading role of laparoscopy in the treatment of peritoneal adhesions in children; randomized controlled studies have not been conducted. **Objective.** Our aim was to assess the advantages of laparoscopic methods of surgical treatment in patients with adhesive intestinal obstruction. **Results.** The main group included 58 children aged from 10 days to 18 years who underwent laparoscopic surgery. The control group included 49 children with acute adhesive intestinal obstruction. The incidence of early and late adhesive obstruction was 18 (31%) and 40 (69%) cases in the main group, 21 (42.9%) and 28 (57.1%) cases in the control group. The number of previous surgical interventions in the main group ranged from 1 to 6, in the control group — from 1 to 7. The advantages of a laparoscopic approach to the treatment of acute adhesive obstruction are confirmed by a significantly lower expression of the postoperative intestinal paresis and rapid recovery of peristalsis, early onset of enteral nutrition, and relatively rapid discharge from the hospital. It is important to note the absence of early and late postoperative complications in the laparoscopic group, especially repeated cases of intestinal obstruction (in contrast to the control group where two patients required repeated operations for obstruction). **Conclusion.** Laparoscopic technologies are a method of choice in the treatment of children with acute adhesive intestinal obstruction regardless of the age of patients, the extent of the adhesion process, the anatomical mechanism of intestinal obstruction.

Key words: children, adhesive intestinal obstruction, laparoscopy.

(For citation: Dyakonova Elena Yu., Poddubny Igor V., Gusev Alexey A., Bekin Aleksandr S. The Advantages of Minimally Invasive Surgery for Peritoneal Adhesions in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (3): 260–263. doi: 10.15690/pf.v15i3.1907)

Ранее оперативное лечение спаечной болезни у детей проводилось посредством открытых операций [2, 5]. Риск повторных эпизодов острой кишечной непроходимости выше в течение первых 5 лет после оперативного лечения [6], однако к 25 годам увеличивается до 29%. Лапароскопические операции имеют преимущества по сравнению с лапаротомией, у взрослых пациентов показано снижение частоты легочных и инфекционных осложнений [7], чаще регистрируются успешные исходы (64 и 29% соответственно) [8].

В педиатрической практике имеются только единичные работы, подтверждающие ведущую роль лапароскопии в лечении спаечной болезни у детей, рандомизированных контролируемых исследований не проводилось [9–13].

Целью нашего исследования было оценить преимущества лапароскопии в лечении детей со спаечной болезнью.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование: выполнен анализ результатов применения методики лапароскопического лечения в клинике детской хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета на базе Измайловской детской городской клинической больницы г. Москвы (в настоящее время Морозовская ДГКБ, филиал № 2) у детей с полной острой спаечной кишечной непроходимостью за период 1995–2013 гг.

В группы сравнения без какого-либо дополнительного отбора и исключений вошли все пациенты, которые в этот период времени проходили лечение в соответствующих отделениях клиники по поводу острой спаечной кишечной непроходимости.

Всем детям, поступившим в стационар с подозрением на СКН, проводились стандартные клиничко-диагностические (сбор анамнеза заболевания, осмотр, общеклинические анализы крови и мочи), а также диагностические (обзорная рентгенограмма и ультразвуковое исследование брюшной полости) процедуры. У всех пациентов, включенных в исследование, наблюдались признаки перитонита и странгуляции петель кишечника, что требовало экстренного оперативного вмешательства, а именно лапароскопического адгезиолизиса.

Диагноз кишечной непроходимости предполагался с высокой долей вероятности при выявлении методом ультразвукового исследования таких изменений в брюшной полости, как маятникообразное движение кишечного содержимого, расширение кишечных петель со сниженной перистальтикой и секвестрацией жидкости в их просвете. После дообследования и исключения

кишечной непроходимости в результате пареза кишечника, а также в случае неэффективности консервативных мероприятий (внутривенной стимуляции кишечника и сифонной клизмы) детям выполнялось оперативное вмешательство.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группу 1 (основная) включено 58 детей в возрасте от 10 сут до 18 лет, которым была выполнена лапароскопическая операция.

В группу 2 (сравнения) вошли 49 детей, которым по той или иной причине проводилось лечение с применением принятых ранее «открытых» методик.

Частота ранней (до 3 нед после операции) и поздней (спустя 3 нед) спаечной непроходимости составила 18 (31%) и 40 (69%) случаев в основной группе, 21 (42,9%) и 28 (57,1%) — в группе сравнения.

В проанализированных нами случаях клиническая картина СКН развивалась в срок от 12 сут до 8,5 лет после оперативного вмешательства. Среди причин, по поводу которых была ранее выполнена первичная операция, в обеих группах преобладали острый аппендицит и аппендикулярный перитонит (табл. 1). Количество ранее перенесенных оперативных вмешательств в основной группе колебалось от 1 до 6, в группе сравнения — от 1 до 7. В основной группе общее число случаев конверсии достигло 3/58 (5,2%), причиной каждой из них была необходимость резекции некротизированного участка тонкой кишки. Во время оперативного вмешательства зарегистрировано только одно интраоперационное осложнение (перфорация кишки) и ни одного случая послеоперационного ухудшения состояния. В группе детей, перенесших открытые операции, было 6/49 (12,2%) случаев осложнений в виде перфорации кишки. Летальных исходов не зафиксировано ни в одной из групп. Результаты лечения больных острой спаечной кишечной непроходимостью обеих групп представлены в табл. 2.

Все дети, прооперированные по поводу острой СКН, в раннем послеоперационном периоде находились на эпидуральной анестезии от 3 до 5 дней. В первые послеоперационные сутки они получали полное парентеральное питание, а на вторые диета расширялась путем энтеральной нагрузки лечебными смесями в возрастных дозировках и водой. К концу третьих суток все дети были переведены на дробное энтеральное питание. Курс антибактериальной терапии составил 7 дней. Вне зависимости от объема адгезиолизиса все дети к пятым суткам были активизированы, на седьмые — у всех сняты швы. В позднем послеоперационном периоде жалоб на область кишечника, повторных госпитализаций не отмечено ни у одного пациента,

Таблица 1. Распределение больных по характеру первичной патологии

Table 1. Distribution of patients by nature of primary pathology

Первичная патология	Основная группа (n=58)	Группа сравнения (n=49)
Неосложненный аппендицит	11	13
Аппендикулярный перитонит	14	10
Патология тонкой кишки (атрезия, инвагинация, Меккелев дивертикул и др.)	10	8
Патология толстой кишки (опухоли, повреждения, атрезия, болезнь Гиршпрунга и др.)	8	6
Патология паренхиматозных органов (печень, селезенка, почка)	8	7
Патология пищевода, желудка	5	4
Ранее не оперированы	2	1

Таблица 2. Сравнение результатов лечения в наблюдаемых группах

Table 2. Comparison of the results of treatment in the observed groups

Терапевтический показатель	Группа		p
	Основная (n=58)	Сравнения (n=49)	
Средняя длительность операции, мин.	65±4	72±8	0,023
Средняя интраоперационная кровопотеря, мин.	50±5	250±14	<0,001
Интраоперационные осложнения	1	2	0,591
Ранние послеоперационные осложнения	0	1	0,467
Поздние послеоперационные осложнения	0	3	0,093
Средняя длительность послеоперационного обезболивания, сут	4±0,5	6±0,5	<0,001
Средние сроки восстановления перистальтики, ч	30±6	49±7	<0,001
Начало энтеральной нагрузки после операции (среднее время), ч	36±8	50±9	0,011
Средняя длительность пребывания в стационаре после операции, сут	8±2	15±4	<0,001

рецидивов спаечной кишечной непроходимости также не зафиксировано.

В отличие от основной группы, всем детям, перенесшим открытые операции, в течение трех суток требовались назоинтестинальное зондирование желудка, полное парентеральное питание и эпидуральная анестезия. К пятым послеоперационным суткам все дети получали частичное парентеральное питание с незначительной энтеральной нагрузкой в виде протертых продуктов и лечебных смесей. Активизация затруднялась вследствие болевого синдрома: дети щадили переднюю брюшную стенку, некоторым из них приходилось продолжать стимуляцию кишечника введением ингибитора холинэстеразы (Прозерин) в возрастной дозировке и назначением полугипертонических клизм. Антибактериальная терапия в группе сравнения проводилась до 7–10 дней. Швы снимались на 10–12-е послеоперационные сутки. У двоих детей на 7-е сут отмечалась эвентрация кишечника, что потребовало повторного оперативного вмешательства и наложения вторичных швов. Число койко-дней у больных этой группы достигало 12–15. Все пациенты были выписаны под амбулаторное хирургическое наблюдение, но потребовался почти месяц восстановительного периода, чтобы дети смогли вернуться в занятия физкультурой и посещать образовательные учреждения.

Все пациенты группы сравнения в течение года поступали в хирургические отделения с болями в животе, госпитализировались с подозрением на спаечную кишечную непроходимость, но после исключения острого хирургического заболевания часть из них все равно оставалась в гастроэнтерологическом отделении с целью обследования по поводу дискинезии кишечника, гастродуоденита, реактивных изменений поджелудочной железы, дискинезии желчных протоков, спаечной болезни. Дети, перенесшие открытые операции, в течение нескольких лет состояли на диспансерном учете у гастроэнтеролога, получали курсы симптоматической терапии; 9 пациентов имели группу инвалидности по спаечной болезни.

Отличительной чертой разных хирургических тактик при острой спаечной кишечной непроходимости была достоверная разница в кровопотере — 50 и 250 мл в основной и группе сравнения соответственно ($p<0,001$). Другим важным преимуществом лапароскопических операций у детей была лучшая перистальтика

кишечника и достоверно более ранние сроки ее восстановления ($p<0,001$). Время оперативного вмешательства было достоверно меньше в группе лапароскопических операций — 65 и 72 мин соответственно ($p<0,05$). Сроки госпитализации для пациентов основной группы составили 8 сут, для контрольной — 15 сут (практически в 2 раза дольше) ($p<0,001$).

Дети основной группы по выписке из стационара сразу же могли посещать дошкольные/школьные образовательные учреждения, а в течение двух недель после оперативного вмешательства были практически полностью физически активны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, острая спаечная кишечная непроходимость является одной из наиболее важных и до конца не решенных проблем ургентной детской хирургии. Несмотря на использование различных диагностических методов исследования, по-прежнему нет надежных средств профилактики спайкообразования, что в настоящее время является актуальным вопросом в абдоминальной хирургии. По литературным данным, частота встречаемости СКН достигает 6% после хирургических вмешательств.

Применяемые консервативные методы диагностики спаечной кишечной непроходимости (рентгеноконтрастный, ультразвуковое исследование органов брюшной полости) не обеспечивают 100% результата в верификации диагноза и представляют опасность в виде дополнительной лучевой нагрузки на ребенка в случае продолжительного исследования с целью его подтверждения или исключения [13].

Методом выбора в диагностике и лечении спаечной кишечной непроходимости является лапароскопия, которая в сравнении с лапаротомией менее травматична, демонстрирует низкий процент послеоперационных осложнений, препятствует усилению спайкообразования, снижая риски повторной острой спаечной кишечной непроходимости, а также висцеропариетальных и висцеро-висцеральных спаек в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах, обуславливающих повторную острую спаечную кишечную непроходимость.

Лапароскопический адгезиолизис позволяет врачу верифицировать характер и распространенность спаечного процесса, исключив тем самым наличие иных заболеваний брюшной полости. В сочетании с противо-

спаечной терапией лапароскопия патогенетически обоснована для лечения различных форм спаечной болезни брюшной полости, обеспечивая минимальные осложнения в послеоперационном периоде, уменьшая число койко-дней, обеспечивая пациенту хороший косметический результат.

Положительные результаты лапароскопических методов были подтверждены в одном из ранних исследований у детей, когда было зарегистрировано 23% конверсий из-за кишечной перфорации [9]. Положительные результаты лапароскопии в сравнении с лапаротомией продемонстрированы в работах разных авторов, где сообщается об уменьшении сроков госпитализации (3,9 в сравнении с 10 сут при лапаротомии), необходимости конверсии (в 3 из 9 случаев) [10], уменьшении числа послеоперационных осложнений (с 10,4 до 5,6%), а также снижении общих затрат [12], что согласуется с результатами нашего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение эндоскопических технологий в лечении спаечной кишечной непроходимости доказало свою эффективность. Благодаря им в послеоперационном периоде наблюдаются более ранние сроки активизации больных, сокращение курса медикаментозной терапии

и продолжительности койко-дней, что является экономически выгодным для стационара.

Таким образом, вне зависимости от возраста пациентов, степени распространенности спаечного процесса, анатомического механизма обструкции кишечника лапароскопические технологии представляют собой терапию первой линии у детей с острой спаечной кишечной непроходимостью.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование и публикация работы проведены без внешнего финансирования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ORCID

Е.Ю. Дьяконова

<http://orcid.org/0000-0002-8563-6002>

А.А. Гусев

<http://orcid.org/0000-0002-2029-7820>

А.С. Бекин

<http://orcid.org/0000-0002-5900-1812>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hackethal A, Sick C, Szalay G, et al. Intra-abdominal adhesion formation: does surgical approach matter? Questionnaire survey of South Asian surgeons and literature review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(10):1382–1390. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01543.x.
2. Wilkins BM, Spitz L. Incidence of postoperative adhesion obstruction following neonatal laparotomy. *Br J Surg.* 1986;73(9):762–764.
3. Choudhry MS, Grant HW. Small bowel obstruction due to adhesions following neonatal laparotomy. *Pediatr Surg Int.* 2006;22(9):729–732. doi: 10.1007/s00383-006-1719-3.
4. Grant HW, Parker MC, Wilson MS, et al. Adhesions after abdominal surgery in children. *J Pediatr Surg.* 2008;43(1):152–156; discussion 156–157. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.09.038.
5. Kelly KN, Iannuzzi JC, Rickles AS, et al. Laparotomy for small-bowel obstruction: first choice or last resort for adhesiolysis? A laparoscopic approach for small-bowel obstruction reduces 30-day complications. *Surg Endosc.* 2014;28(1):65–73. doi: 10.1007/s00464-013-3162-6.
6. Fevang BT, Fevang J, Lie SA, et al. Long-term prognosis after operation for adhesive small bowel obstruction. *Ann Surg.* 2004;240(2):193–201.
7. Li MZ, Lian L, Xiao LB, et al. Laparoscopic versus open adhesiolysis in patients with adhesive small bowel obstruction: a systematic

- review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2012;204(5):779–786. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.03.005.
8. O'Connor DB, Winter DC. The role of laparoscopy in the management of acute small-bowel obstruction: a review of over 2,000 cases. *Surg Endosc.* 2012;26(1):12–17. doi: 10.1007/s00464-011-1885-9.
9. Becmeur F, Besson R. Treatment of small-bowel obstruction by laparoscopy in children multicentric study. GECI. Groupe d'Etude en Coelochirurgie Infantile. *Eur J Pediatr Surg.* 1998;8(6):343–346. doi: 10.1055/s-2008-1071229.
10. van der Zee DC, Bax NM. Management of adhesive bowel obstruction in children is changed by laparoscopy. *Surg Endosc.* 1999;13(9):925–927.
11. Aguayo P, Fraser JD, Ilyas S, et al. Laparoscopic management of small bowel obstruction in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2011;21(1):85–88. doi: 10.1089/lap.2010.0165.
12. Lee J, Tashjian DB, Moriarty KP. Surgical management of pediatric adhesive bowel obstruction. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2012;22(9):917–920. doi: 10.1089/lap.2012.0069.
13. Lee IK, Kim DH, Gorden DL, et al. Selective laparoscopic management of adhesive small bowel obstruction using CT guidance. *Am Surg.* 2009;75(3):227–231.

Е.А. Романова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.Ю. Дьяконова¹, А.Ю. Романов³¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Энгельсская станция скорой медицинской помощи, Энгельс, Российская Федерация

Качество оказания экстренной и неотложной помощи детям с острой болью в животе на догоспитальном этапе: результаты проспективного когортного исследования

Контактная информация:

Романова Екатерина Алексеевна, аспирант ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, врач детский хирург хирургического отделения с неотложной и плановой помощью ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-07-90, e-mail: bnm13@yandex.ru

Статья поступила: 22.06.2018 г., принята к печати: 28.06.2018 г.

264

Обоснование. Внедрение в практику работы бригад скорой медицинской помощи (СМП) лабораторных экспресс-тестов и проведение простой этиологической диагностики непосредственно «у постели больного» может повлиять на качество медицинской помощи детям на последующих этапах. **Цель исследования** — оценить качество оказания экстренной и неотложной помощи детям с острой болью в животе при использовании лабораторных экспресс-тестов на догоспитальном этапе. **Методы.** Выполнено открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование. Пациенты, к которым осуществлялись выезды бригады СМП по поводу острой боли в животе, были рандомизированы в две группы. В исследуемой группе ($n=243$) применялась предложенная модель оказания экстренной и неотложной медицинской помощи с использованием лабораторных экспресс-тестов на догоспитальном этапе. С пациентами группы сравнения ($n=242$) бригады СМП работали по традиционной схеме. Проведены оценка качества медицинской помощи детям с учетом специализации бригады СМП, а также анализ ведения пациентов в случае госпитализации в хирургический стационар. **Результаты.** В исследуемой группе частота отказов от госпитализации была ниже в 2,5 раза; частота повторных вызовов меньше на 75%; необоснованная госпитализация в хирургический стационар — в 1,5 раза реже, чем в группе сравнения ($p<0,05$ для всех показателей). Непрофильная госпитализация составила 5% в группе сравнения и отсутствовала в исследуемой группе. **Заключение.** Использование лабораторной экспресс-диагностики «у постели больного» на догоспитальном этапе способствует повышению качества медицинской помощи детям с острой болью в животе.

Ключевые слова: боль в животе, диагностика «у постели больного», маршрутизация, качество медицинской помощи, дети.

(Для цитирования: Романова Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Дьяконова Е.Ю., Романов А.Ю. Качество оказания экстренной и неотложной помощи детям с острой болью в животе на догоспитальном этапе: результаты проспективного когортного исследования. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (3): 264–269. doi: 10.15690/pf.v15i3.1908)

ОБОСНОВАНИЕ

Боль в животе является частой жалобой в детском возрасте. Абдоминальным болевым синдромом у детей могут дебютировать более 100 различных заболеваний [1], что осложняет дифференциальную диагностику. Внедрение новых технологий диагностики на догоспитальном этапе может способствовать улучшению качества медицинской помощи, что является одной из основных задач системы здравоохранения РФ [2].

Ранее мы проанализировали качество медицинской помощи детям с острой болью в животе, оказанной бригадами скорой медицинской помощи (СМП) в одном из регионов РФ по стандартному алгоритму [3]. В этом исследовании мы выявили, что значимыми проблемами догоспитального этапа являются непрофильная госпитализация, неадекватная маршрутизация пациентов с высокой потребностью в перегоспитализации

(эвакуация пациента из непрофильного в профильный стационар), необоснованная эвакуация детей в стационары [3].

Мы предположили, что внедрение в практику работы бригад СМП лабораторных экспресс-тестов и проведение простой этиологической диагностики непосредственно «у постели больного» может повлиять на качество медицинской помощи детям на последующих этапах.

Целью работы явилась оценка качества оказания экстренной и неотложной помощи детям с острой болью в животе при использовании лабораторных экспресс-тестов на догоспитальном этапе.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование.

Критерии соответствия

В исследование включены дети, у которых поводом к вызову бригады скорой медицинской помощи (СМП) явилась боль в животе.

Выбор указанных в критериях включения диагнозов обусловлен тем, что линейными и специализированными бригадами СМП используется широкий спектр диагнозов Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) для кодировки патологического процесса в брюшной полости.

Критерии включения:

- возраст 0–18 лет;
- жалобы на боль в животе;
- следующие диагнозы по МКБ-10: K35 Острый аппендицит; R10.4 Другие и неуточненные боли в области живота (кишечная колика); V34.9 Вирусная инфекция неуточненная; K59.1 Функциональная диарея; K58.0 Синдром раздраженного кишечника с диареей; N39.0 Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации; R10.0 Острый живот.

Критерии невключения:

- дети с травмами органов брюшной полости;
- хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта;
- острые и хронические заболевания органов малого таза;
- следующие диагнозы по МКБ-10: K92.2 Желудочно-кишечное кровотечение неуточненное; K65 Перитонит; K56.1 Инвагинация.

Условия проведения

Исследование проведено в г. Энгельсе (Саратовская область) с населением около 300 000 жителей, из них

на долю детского населения от 0 до 18 лет приходится около 54 000.

В исследовании проанализирована первичная медицинская документация детей, обратившихся в службу СМП в г. Энгельсе в период с октября по ноябрь 2017 г.

Проведены оценка качества медицинской помощи детям с учетом специализации бригады СМП, а также анализ ведения пациентов в случае госпитализации в хирургический стационар.

Критерии оценки качества медицинской помощи детям с острой болью в животе на догоспитальном этапе:

- 1) частота необоснованной госпитализации;
- 2) частота непрофильной госпитализации (перегоспитализация);
- 3) частота повторных вызовов к детям, которые не были госпитализированы при первичном обращении в службу СМП;
- 4) частота отказов родителей от госпитализации.

Источники данных

Проведен анализ первичной медицинской документации: карта вызова скорой медицинской помощи (учетная форма 110/у), журнал учета приема больных (госпитализации) и отказа в госпитализации (форма № 001/у), истории болезни пациентов трех стационаров (форма 003/у), протоколы оперативных вмешательств в хирургическом отделении за период с октября по ноябрь 2017 г.

Все дети были осмотрены медицинским работником бригады СМП.

Пациенты, к которым осуществлялись выезды, были рандомизированы в исследовании в две группы в зависимости от смены бригад СМП. В исследуемую группу (группа 1) включены пациенты, к которым приезжали

Ekaterina A. Romanova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1,2}, Elena Yu. Dyakonova¹, Aleksey Yu. Romanov⁴

¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Engels emergency medical ward, Engels, Russian Federation

The Quality of Pre-Hospital Emergency Care for Children with Acute Abdominal Pain: The Prospective Cohort Study Results

Background. Introduction of laboratory rapid tests into the practice of ambulance teams (EMS) and carrying out a simple etiologic point-of-care diagnosis can affect the quality of medical care for children at subsequent stages. **Objective.** Our aim was to assess the quality of pre-hospital emergency care for children with acute abdominal pain using laboratory rapid tests. **Methods.** An open prospective comparative randomized study was conducted. Patients who called an ambulance team for acute abdominal pain were randomized into two groups. In the study group ($n = 243$), the proposed model of pre-hospital emergency care with laboratory rapid tests was used. With patients of the control group ($n = 242$), the ambulance teams worked according to the traditional schedule. The quality of medical care for children was assessed taking into account the ambulance team specialty. We also carried out the analysis of case management in case of admission to a surgical department. **Results.** In the study group, the frequency of refusals of hospitalization was 2.5 times lower; the frequency of repeated calls was 75% less; unreasonable admission to a surgical department was 1.5 times less than in the control group ($p < 0.05$ for all parameters). Non-specialized hospitalization was 5% in the control group no cases in the study group. **Conclusion.** The use of a laboratory rapid point-of-care diagnosis at the pre-hospital stage helps to improve the quality of medical care for children with acute abdominal pain.

Key words: abdominal pain, point-of-care diagnosis, routing, quality of medical care, children.

(**For citation:** Romanova Ekaterina A., Namazova-Baranova Leyla S., Dyakonova Elena Yu., Romanov Aleksey Yu. The Quality of Pre-Hospital Emergency Care for Children with Acute Abdominal Pain: The Prospective Cohort Study Results. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (3): 264–269. doi: 10.15690/pf.v15i3.1908)

бригады 1–3-й смены, в группу сравнения (группа 2) включены пациенты бригад СМП 4–6-й смены.

В исследуемой группе применялась предложенная модель оказания экстренной и неотложной медицинской помощи детям с острой болью в животе с использованием иммунохроматографических экспресс-тестов на догоспитальном этапе. Приезжая на вызов, бригады СМП 1–3-й смены действовали по разработанному нами алгоритму, используя экспресс-тесты (рис.), бригады 4–6-й смены работали по традиционной схеме.

Критерии применения лабораторных экспресс-тестов

I. Применение экспресс-теста для выявления ротавируса/аденовируса в кале.

1. Дети до 3 лет:

- субфебрилитет и фебрильная лихорадка;

- разжиженный стул >2 раз;
- рвота;
- активная перистальтика;
- выраженное беспокойство ребенка, негативное отношение к осмотру;
- вздутие живота;
- снижение аппетита вплоть до отказа от еды.

2. Дети старше 3 лет: те же симптомы + жалобы на боль в животе, тошноту.

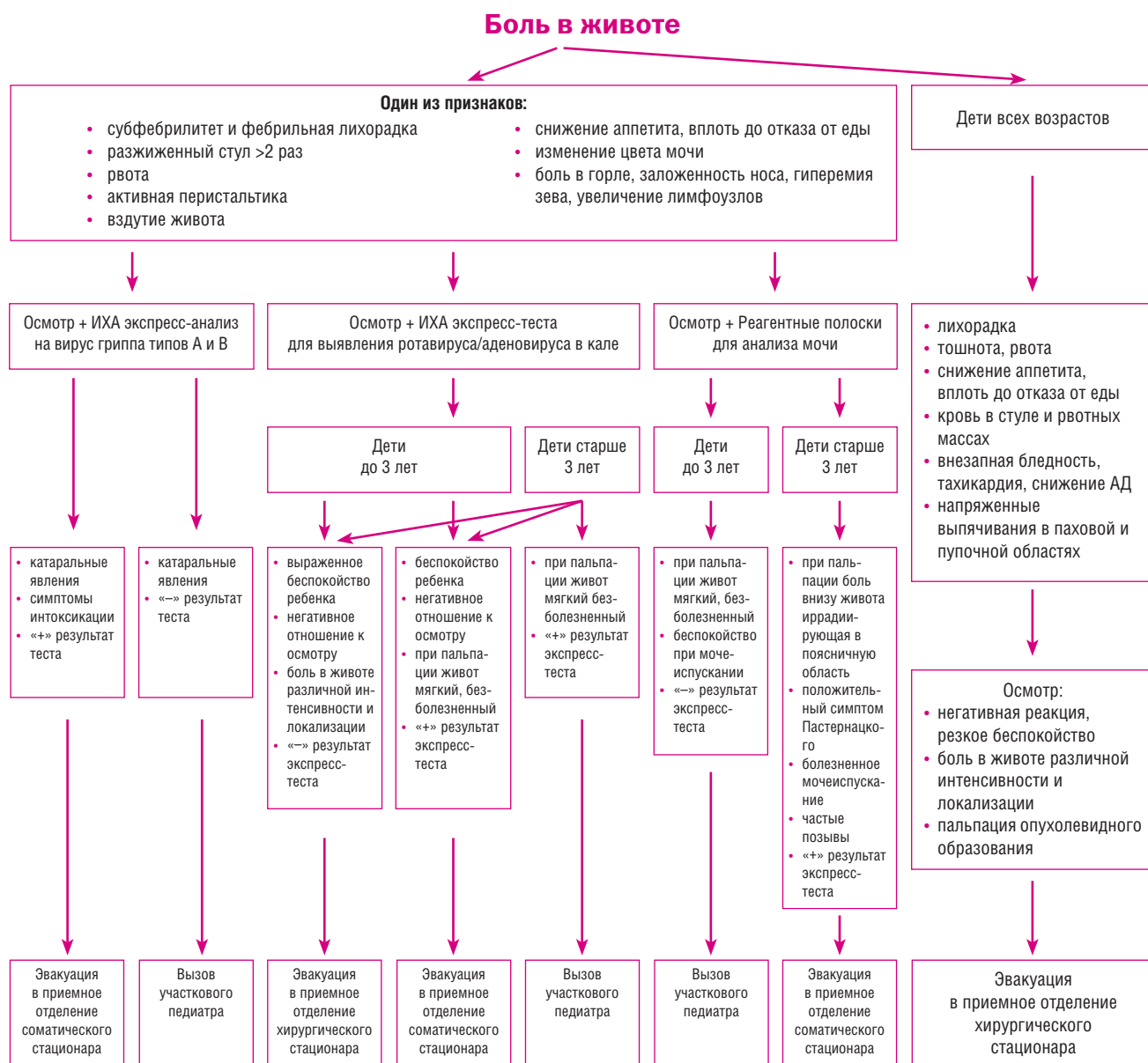
II. Применение реагентной тест-полоски для анализа мочи.

1. Дети до 3 лет с симптомами:

- лихорадка, субфебрилитет или фебрильная;
- возможно рвота, тошнота, диарея;
- беспокойство ребенка (плаксивость, капризность), негативное отношение к осмотру;
- снижение аппетита вплоть до отказа от еды.

Рис. Модель оказания экстренной и неотложной медицинской помощи детям с острой болью в животе с использованием лабораторных экспресс-тестов на догоспитальном этапе

Fig. Model of emergency medical care for children with acute abdominal pain using laboratory rapid tests at the prehospital stage



Примечание. ИХА — иммунохроматографический анализ, АД — артериальное давление.

Note. ICA — immuno-chromatographic analysis, AD — blood pressure.

2. Дети старше 3 лет: те же симптомы + жалобы на боль внизу живота, а также боль, иррадирующая в поясничную область (положительный симптом Пастернацкого), возможно дизурические явления.

III. Экспресс-анализ на вирус гриппа типов А и В.

Применялись у детей с жалобами на боль в животе и катаральные явления (жалобы на боль в горле, заложенность носа, гиперемия зева, увеличение лимфоузлов, субфебрилитет или фебрильную лихорадку).

Использованные в работе лабораторные экспресс-тесты

1. Иммунохроматографический экспресс-тест для определения антигенов рота-, аденовирусов в кале (тест «РЭД ротавирус-аденовирус») предназначен для одноэтапного быстрого качественного выявления ротавируса и/или аденовируса в кале. Определение основано на принципе иммунохроматографического анализа. Анализируемый образец жидкого биологического материала абсорбируется поглощающим участком тест-полоски. При наличии в образце ротавируса и/или аденовируса они вступают в реакцию с нанесенными на стартовую зону специфическими моноклональными антителами против ротавируса и специфическими моноклональными антителами против аденовируса, мечеными окрашенными частицами, и продолжают движение с током жидкости. В соответствующих аналитических зонах тест-полоски происходит взаимодействие со специфическими моноклональными антителами против ротавируса и аденовируса, иммобилизованными на поверхности мембраны, с образованием окрашенных иммунных комплексов [4].
2. Реагентные полоски для анализа мочи. Реагентные полоски для анализа мочи выпускаются для качественного и полуколичественного анализа мочи и являются реагентом для диагностики *in vitro*. С их помощью можно провести анализ мочи на pH, белок, лейкоциты, кровь, нитриты, глюкозу, кетоны (ацетоуксусную кислоту), уробилиноген, билирубин и удельный вес [5].
3. Набор реагентов для раздельного определения антигенов вируса гриппа типов А и В: иммунохроматографический экспресс-тест для качественного опреде-

ления антигенов вируса гриппа и дифференциации вируса гриппа типа А от типа В непосредственно в образцах назальных, назофарингеальных мазков или мазков из зева, а также в назальных и назофарингеальных аспиратах [6].

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России 18 декабря 2015 г., протокол № 9.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистического анализа Statistica 6,0 корпорации StatSoft Inc. (США). Для описания данных использованы медианы (Me), минимальные и максимальные значения (min-max). Для сравнения долей использовался Z-критерий (Z-score). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За вышеуказанный период времени в г. Энгельсе было принято 485 вызовов СМП к детям с острой болью в животе, по всем адресам были направлены бригады СМП (фельдшерская, врачебная или педиатрическая). Все эти пациенты были включены в наше исследование. Исследуемую группу составили 243 пациента, медиана возраста 6,2 года (1 мес – 18 лет), мальчиков 120/243 (49%). В группу сравнения включено 242 ребенка, медиана возраста 7,3 года (1 мес – 18 лет), мальчиков 124/242 (51%). Пациенты обеих групп значимо не различались по возрасту и полу.

По результатам визитов бригад СМП были зарегистрированы следующие варианты тактики ведения пациентов: эвакуация в хирургический или соматический (прежде всего в инфекционный) стационар, оказание помощи на дому с последующим амбулаторным лечением. В ряде случаев были зафиксированы отказы родителей от предложенной эвакуации в стационар.

Эвакуация в стационар осуществлялась в анализируемых выборках одинаково часто вне зависимости от применения диагностики «у постели больного» и была явно предпочитаемой тактикой действий персонала СМП (табл.). В стационары эвакуировано 196/243 (81%) паци-

Таблица. Маршрутизация пациентов в анализируемых группах

Table. Patient routing in analyzed groups

Показатели работы бригад СМП	Группа 1 n=243 (%)	Группа 2 n=242 (%)	p
Эвакуированы в стационар	196 (81)	190 (79)	0,79
Отказ от госпитализации	9 (4)	27 (11)	0,03
Эвакуированы в соматический стационар	81 (33)	67 (28)	0,23
Эвакуированы в хирургический стационар	115 (47)	123 (51)	0,38
Госпитализированы в соматический стационар	33 (14)	15 (6)	0,003
Госпитализированы в хирургический стационар	66 (27)	36 (15)	0,001
Необоснованная госпитализация (всего отпущено из приемных стационаров из числа привезенных туда пациентов)	97/196 (49)	127/190 (67)	<0,001
Отпущены из приемного соматического стационара (из числа привезенных)	48/81 (59)	46/67 (69)	0,21
Отпущены из приемного хирургического стационара (из числа привезенных)	49/115 (43)	81/123 (66)	<0,001
Перегоспитализация (доля всех эвакуированных в стационары детей)	0	12/190 (6)	<0,001
Повторные вызовы (доля всех неэвакуированных при первом обращении)	3/47 (6)	10/52 (19)	0,05
Выполнено хирургическое вмешательство	12 (5)	5 (2)	0,07

ентов группы 1 и 190/242 (79%) пациентов группы 2 ($p>0,05$). Отказы от госпитализации зарегистрированы в 4% (9/243) случаев в группе 1 и в 11% (27/242) случаев в группе 2 ($p=0,03$), что свидетельствует о большей комплаентности родителей при применении экспресс-диагностики персоналом СМП (см. табл.).

В соматический и хирургический стационары пациенты исследуемой группы и группы сравнения доставлялись одинаково часто — 33% (81/243) и 28% (67/242) ($p>0,05$); 47% (115/243) и 51% (123/242) соответственно ($p>0,05$) (см. табл.). Однако госпитализированы были не все доставленные в больницы дети.

В соматический стационар госпитализированы 14% (33/243) пациентов первой группы и 6% (15/242) — второй ($p=0,003$). Таким образом, в соматический круглосуточный стационар госпитализировали 41% от всех привезенных туда бригадами СМП детей из группы 1 и лишь 22% (15/67) детей из группы 2 ($p=0,01$).

В хирургический стационар госпитализированы 27% (66/243) пациентов первой группы и 15% (36/242) — второй ($p=0,001$). Доля госпитализированных в хирургический круглосуточный стационар составила 57% (66/115) от всех привезенных туда бригадами СМП детей из группы 1 и 29% (36/123) — из группы 2 ($p<0,001$).

Таким образом, в обеих группах часть детей была привезена в больницы напрасно и отпущена домой сразу же из приемного отделения врачами стационаров. Этот показатель — доля эвакуированных, но не нуждающихся в госпитализации детей, была квалифицирована нами как необоснованная госпитализация. В целом необоснованная госпитализация в круглосуточный стационар различного профиля составила 49% (97/196) в 1-й группе и 67% (127/190) — во 2-й ($p<0,001$). Необходимо отметить, что частота необоснованной госпитализации не различалась в обеих группах в случае эвакуации детей в соматические стационары; значимые различия в этом показателе были обусловлены преимущественно избыточной эвакуацией детей в хирургический стационар (см. табл.).

Перегоспитализация, то есть перевод пациента из приемного отделения стационара одного профиля в стационар другого, в группе сравнения составила 6% (12/190) от всех эвакуированных в стационары больных. В исследуемой группе перегоспитализаций не было.

От части пациентов, помощь которым была оказана на дому или отказавшихся от госпитализации при первом обращении, поступили повторные вызовы бригады СМП. В исследуемой группе частота таких вызовов составила 1% (3/243), во 2-й — 4% (10/242) пациентов ($p=0,03$). В целом повторно СМП была вызвана к каждому пятому оставленному дома при первом обращении ребенку из группы 2 и только к 6% детей группы 1 ($p=0,05$; см. табл.).

Хирургическое лечение потребовалось 18% (12/66) госпитализированных в хирургический стационар пациентов группы 1 и 14% (5/36) — группы 2 ($p=0,07$) (данные без учета перегоспитализированных пациентов).

ОБСУЖДЕНИЕ

Работа скорой медицинской помощи регламентируется приказом от 20 июня 2013 г. № 388н «Об утверждении порядка оказания скорой, в том числе специализированной, медицинской помощи» [7]. Главная задача медицинского работника скорой или неотложной медицинской помощи — адекватно оценить причину абдоминального болевого синдрома, провести дифференциальную диагностику и своевременно принять решение о необходи-

мости эвакуации пациента в профильный стационар или проведении лечебных мероприятий на месте [4, 8].

Тогда как преимущественно все стационары оснащены новой диагностической и лечебной аппаратурой, дифференциальная диагностика абдоминального болевого синдрома на догоспитальном этапе основывается на клиническом опыте и мышлении персонала СМП [3, 9]. Бригаде скорой или неотложной медицинской помощи верифицировать диагноз при острой боли в животе бывает очень трудно. Медицинскому работнику приходится полагаться только на свои опыт и умение сопоставлять клинические признаки и анамнестические данные заболевания с учетом регламентированного времени [7].

Дифференциальная диагностика абдоминально синдрома у детей на догоспитальном этапе предполагает такие дополнительные методы обследования, как ультразвуковое исследование органов брюшной полости, магнитно-резонансная и компьютерная томография брюшной полости, лабораторные исследования крови [10–14]. Однако большинство этих методов применимы исключительно в стационарных условиях, а не на догоспитальном этапе [10, 11, 13]. Дифференциальную диагностику, как правило, проводят между острой хирургической патологией, вирусными инфекциями, прежде всего острым вирусным гастроэнтеритом, гриппом, инфекцией мочевыводящих путей [15, 16].

Стандартный алгоритм работы бригады СМП мы дополнили диагностикой «у постели больного» (point of care): этот принцип приближения диагностических мероприятий к пациенту активно развивается в последние годы [17]. В нашем исследовании мы сравнили особенности оказания помощи детям с острой болью в животе при диагностике на догоспитальном этапе и традиционном алгоритме действий персонала СМП.

Аналогичных исследований ранее в нашей стране не проводилось. Перспективы использования лабораторных экспресс-тестов, в частности иммунохроматографического теста для определения антигена ротавируса в кале, вызывают дискуссию. В связи с отсутствием должного фармакоэкономического обоснования экспресс-диагностики на догоспитальном этапе в конкретных когортах пациентов некоторые исследователи высказываются о нецелесообразности ее применения [18].

Самый первый вывод нашего исследования: использование лабораторных тестов на догоспитальном этапе не привело к снижению частоты эвакуации пациентов с острой болью в животе в стационары различного профиля. И в первой, и во второй группе бригады СМП эвакуировали в больницы 80 и 79% пациентов соответственно. Учитывая число отпущенных из соматического и хирургического приемных отделений детей, а также число больных, которым потребовалось хирургическое вмешательство (см. табл.), избыточная эвакуация бригадами СМП очевидна. Наша попытка внедрить новую технологию в работу службы СМП в этом отношении результата не дала.

Вместе с тем наш анализ показывает, что при использовании диагностики «у постели больного» значительно повышается комплаенс родителей и медиков, снижается частота отказов от госпитализации детей, снижается частота повторных вызовов на дом, если ребенок оставлен лечиться дома. Тем не менее нельзя исключить полностью, что верифицированный диагноз вирусного гастроэнтерита приводит к росту госпитализаций в соматический (инфекционный) стационар: в первой группе

было госпитализировано в 2 раза больше детей при одинаковом количестве эвакуированных бригадами СМП. Этот факт может быть свидетельством того, что в нашей стране госпитализация в стационар не всегда определяется тяжестью пациента [19].

В хирургический стационар также было госпитализировано существенно больше пациентов из первой группы, чем из второй. На наш взгляд, показатели госпитализации необходимо рассматривать в сочетании с анализом частоты необоснованной госпитализации. Если из приемного отделения соматического стационара была отпущена домой за отсутствием необходимости в круглосуточном пребывании в больнице одинаковая доля привезенных туда пациентов, то необоснованная госпитализация в хирургический стационар была значимо выше во второй группе. Из приемного отделения хирургического стационара врачи отпустили 2/3 (!) привезенных детей.

Кроме того, перегоспитализация, т.е. перевод пациентов из одного стационара в другой непосредственно после обращения, наблюдалась только во второй группе, тогда как в исследуемой группе перегоспитализаций не было вообще. Здесь очевидна экономическая эффективность внедрения лабораторной экспресс-диагностики «у постели больного».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Leung AK, Sigalet DL. Acute abdominal pain in children. *Am Fam Physician*. 2003;67(11):2321–2327.
2. Приказ Минздрава России от 07.07. 2015 г. №422ан «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №422an «Ob utverzhdenii kriteriev otsenki kachestva meditsinskoj pomoshchi» dated July 07, 2015. (In Russ).] Доступно по: <http://rulaws.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-07.07.2015-N-422an/>. Ссылка активна на 22.04.2018.
3. Романова Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Дьяконова Е.Ю., и др. Сравнительная характеристика результатов эвакуации в лечебные учреждения и исходов лечения детей, обратившихся за скорой помощью по поводу острых болей в животе, на примере станции скорой медицинской помощи среднего муниципального образования // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т.14. — №5 — С. 402–407. [Romanova EA, Namazova-Baranova LS, Dyakonova EY, et al. Comparative characteristics of the results of evacuation to healthcare facilities and treatment outcomes of children who applied for first aid with acute abdominal pains. The case of an emergency medical setting of an average municipal entity. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(5):402–407. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v14i5.1790.
4. «РЭД ротавирус-аденовируса» [интернет]. Тест иммунохроматографический для совместного выявления аденовируса и ротавируса в кале [доступ от 21.05.2018]. [«RED rotavirus-adenovirus». Test immunokhromatograficheskii dlya sovmestnogo vyavleniya adenovirusa i rotavirusa v kale. (In Russ).] Доступ по ссылке <http://medicaltest.ru/instructions/Ротавирус-Аденовирус.pdf>.
5. diakonlab.ru [интернет]. Руководство по использованию реagentных полосок для анализа мочи Dirui серии N фирмы DIRUI Industrial Co., Ltd [доступ от 21.05.2018]. [Rukovodstvo po ispol'zovaniyu reagentnykh polosok dlya analiza mochi Dirui serii N firmy DIRUI Industrial Co., Ltd. (In Russ).] Доступ по ссылке http://www.diakonlab.ru/files/urine_strips_Dirui_h8_h10_h11.doc.
6. Тест-система BIOLINE Influenza Antigen для выявления антигенов вируса гриппа типа А и В [интернет]. Инструкция по применению [доступ от 22.04.2018]. [Test-sistema BIOLINE Influenza Antigen dlya vyavleniya antigenov virusa grippa tipa A i V. Instruktsiya po primeneniyu. (In Russ).] Доступ по ссылке http://www.knownow.ru/pro_inf/instr%20SD%20BIOLINE%20Influenza%20Antigen.pdf.
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20.06.2013 г. №388н «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N 388n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya skoroj, v tom chisle skoroj spetsializirovannoj, meditsinskoj pomoshchi» dated June 20, 2013. (In Russ).]
8. Федеральный закон от 22.07.1993 г. №5487-1 «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан». Federal law N 5487-1 «Osnovy zakonodatel'stva Rossiiskoi

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования удалось показать, что применение лабораторных экспресс-тестов на догоспитальном этапе способствует снижению необоснованных госпитализаций, уменьшению частоты непрофильной госпитализации, а также повышает комплаентность родителей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Е.А. Романова

<http://orcid.org/0000-0003-1260-180X>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.Ю. Дьяконова

<http://orcid.org/0000-0002-8563-6002>

А.Ю. Романов

<http://orcid.org/0000-0001-7999-0470>

Federatsii ob okhrane zdorov'ya grazhdan» dated Jule 22, 1993. (In Russ).]

9. Терещенко С.Ю. Алгоритм действий педиатра на приеме и участке: рецидивирующая боль в животе у детей // *Участковый педиатр*. — 2009. — №1 — С. 8–9. [Tereshchenko SYu. Algoritm deistvii peditra na prieme i uchastke: retsidiviruyushchaya bol' v zhivote u detei. *Uchastkovyi peditr*. 2009;(1):8–9. (In Russ).]

10. Алгоритм действий врача службы скорой медицинской помощи. — СПб.; 2009. [Algoritm deistviya vracha sluzhby skoroj meditsinskoj pomoshchi. St. Petersburg; 2009. (In Russ).]

11. Finelli L. Evaluation of the child with acute abdominal pain. *J Pediatr Health Care*. 1991;5(5):251–256. doi: 10.1016/0891-5245(91)90079-6.

12. Gans SL, Pols MA, Stoker J, et al. Guideline for the diagnostic pathway in patients with acute abdominal pain. *Dig Surg*. 2015;32(1):23–31. doi: 10.1159/000371583.

13. Lameris W, van Randen A, van Es HW, et al. Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. *BMJ*. 2009;338:b2431. doi: 10.1136/bmj.b2431.

14. Elstein AS. Thinking about diagnostic thinking: a 30-year perspective. *Adv Health Sci Educ Theory Pract*. 2009;14 Suppl 1:7–18. doi: 10.1007/s10459-009-9184-0.

15. Петрушина А.Д., Мальченко Л.А., Крестина Л.Н., и др. Неотложные состояния у детей. — М.: Медицинская книга; 2002. — 176 с. [Petrushina AD. Neotlozhnye sostoyaniya u detei. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2002. 176 p. (In Russ).]

16. Разумовский А.Ю., Дронов А.Ф., Смирнов А.Н., Голованев М.Г. Острый аппендицит у детей // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2013. — Т.3. — №4 — С. 125–132. [Razumovsky AY, Dronov AF, Smirnov AN, Golovanev MG. Acute appendicitis in children. *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2013;3(4):125–132. (In Russ).]

17. Prodhom G, Bille J. [Use of POCT (point of care tests) in the diagnosis of infectious diseases. (In French).] *Rev Med Suisse*. 2008;4(152):908–913.

18. Conway PH, Edwards S, Stucky ER, et al. Variations in management of common inpatient pediatric illnesses: hospitalists and community pediatricians. *Pediatrics*. 2006;118(2):441–447. doi: 10.1542/peds.2006-0484.

19. Куличенко Т.В., Байбарина Е.Н., Баранов А.А., и др. Оценка качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2016. — Т.71. — №3 — С. 214–223. [Kulichenko TV, Baybarina EN, Baranov AA, et al. Pediatric health quality assessment in different regions of Russian Federation. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2016;71(3):214–223. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn688.

Т.В. Турти^{1, 2}, И.А. Беляева^{1, 2}, М.А. Сновская¹, О.Л. Лукоянова¹, Е.П. Зимина¹,
Е.А. Бакович¹, З.Ф. Зокирова¹, М.Д. Митиш¹, Е.Г. Бокучава¹, А.Г. Селиванова¹

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Место современных продуктов прикорма в критическом периоде формирования здоровья ребенка

Контактная информация:

Турти Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделом по организации и проведению научно-исследовательских работ и клинических исследований

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-07-45, e-mail: turti@nczd.ru

Статья поступила: 30.05.2018 г., принята к печати: 28.06.2018 г.

Развитие современной медицины, результаты последних масштабных научных исследований в педиатрии приводят к убедительным выводам, что формирование здоровья человека начинается в антенатальном периоде онтогенеза и продолжается на протяжении раннего детского возраста. Широкое распространение получили идеи и последовавшие за ними научные исследования о влиянии питания первых тысячи дней жизни в программировании метаболизма и развитии некоторых хронических соматических болезней, таких как ожирение, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца. Вместе с тем в этот же период жизни у детей групп риска по развитию аллергии при становлении иммунного ответа возможно программирование иммунных отклонений с преобладанием одной из субпопуляций — Th1 или Th2. Преобладание цитокинового профиля Th2 (гиперпродукция интерлейкинов 4, 5, 13 и др.) предполагает возможность стойкого формирования атопического статуса ребенка в дальнейшем. Следовательно, использование научных знаний о программировании состояния здоровья питанием в процессе раннего онтогенеза является важным инструментом в практической профилактической педиатрии.

Ключевые слова: новорожденный, младенец, дети, пищевая аллергия, высокий риск, профилактика, иммуногенность, прикорм.

(Для цитирования: Турти Т.В., Беляева И.А., Сновская М.А., Лукоянова О.Л., Зимина Е.П., Бакович Е.А., Зокирова З.Ф., Митиш М.Д., Бокучава Е.Г., Селиванова А.Г. Место современных продуктов прикорма в критическом периоде формирования здоровья ребенка. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (3): 270–275. doi: 10.15690/pf.v15i3.1909)

Tatyana V. Turti^{1, 2}, Irina A. Belyaeva^{1, 2}, Marina A. Snovskaya¹, Olga L. Lukyanova¹, Elena P. Zimina¹,
Elena A. Bakovich¹, Zulfya F. Zokirova¹, Maria D. Mitish¹, Ekaterina G. Bokuchava¹, Anastasia G. Selivanova¹

¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Implication of Modern Complementary Foods in Critical Period for Child Health Formation

The current development of medicine and the results of recent large-scale academic research in pediatrics provide the convincing conclusions that the formation of human health begins in the antenatal period of ontogenesis and continues throughout the infancy. The ideas and subsequent academic research on the influence of nutrition during the first thousand days of life on the programming of metabolism and the development of some chronic somatic diseases such as obesity, hypertension, coronary heart disease have become widespread. In addition, at the same period of life immune abnormalities with a predominance of one of the subpopulations, Th1 or Th2, can possibly form in children at risk of developing allergies when immune response is developing. The predominance of the Th2 cytokine profile (hyperproduction of interleukins 4, 5, 13, etc.) suggests the possibility of stable formation of the atopic status in a child afterwards. Consequently, the application of academic knowledge on the health status programming by nutrition during early ontogenesis is an important tool in preventive pediatric practice.

Key words: newborn, infant; food allergy; high risk; prevention; immunogenicity; complementary feeding.

(For citation: Turti Tatyana V., Belyaeva Irina A., Snovskaya Marina A., Lukyanova Olga L., Zimina Elena P., Bakovich Elena A., Zokirova Zulfya F., Mitish Maria D., Bokuchava Ekaterina G., Selivanova Anastasia G. Implication of Modern Complementary Foods in Critical Period for Child Health Formation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (3): 270–275. doi: 10.15690/pf.v15i3.1909)

ВВЕДЕНИЕ

В 90-е годы прошлого столетия была высказана и получила широкое распространение гипотеза внутриутробного программирования Дэвида Баркера (David J. Barker). Ученый, анализируя статистику состояния здоровья и причин смерти более 10 000 человек, родившихся в 1911 г., обнаружил некоторую закономерность: люди, имевшие низкую массу тела при рождении, в зрелом возрасте чаще умирали от болезней сердечно-сосудистой системы, таких как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь [1]. Дальнейшие эпидемиологические наблюдения Д. Баркера показали, что недостаточное питание беременной женщины обуславливает изменения структуры развивающегося организма и обмена веществ, которые во взрослом возрасте приводят к повышенному риску развития метаболического синдрома, ожирения, диабета 2-го типа, болезней сердечно-сосудистой системы [2, 3].

Новый важный этап в изучении влияния питания на состояние здоровья детей начался с доклада исполнительного директора ЮНИСЕФ (United Nations International Children's Emergency Fund, UNICEF) Антони Лейка «1000 дней жизни ребенка оказывают влияние на всю его дальнейшую жизнь. Улучшение положения дел в области питания детей в целях построения справедливого мира», прозвучавшего в 2013 г. В докладе особое внимание уделялось питанию беременной женщины с обеспечением рациона, сбалансированного по нутриентам, энергии, физиологическим потребностям в фолиевой кислоте, железе. Особый акцент был сделан на необходимости обеспечения ребенка грудным молоком с первого часа после рождения и минимум до 6 мес жизни. Также была подчеркнута необходимость своевременного введения продуктов прикорма, отвечающих необходимым современным требованиям [4].

В настоящее время известно, что количественные и качественные особенности питания беременной женщины, вид вскармливания и диетический рацион ребенка первых двух лет жизни могут приводить к изменениям метаболизма и эндокринного статуса в дальнейшем [5]. Кроме того, характер вскармливания новорожденного и младенца в период введения продуктов прикорма вне «окна толерантности» могут существенно увеличивать антигенную сенсибилизирующую нагрузку на ребенка и влиять на последующие отклонения иммунного ответа по Th1/Th2 пути, увеличивая риск формирования атопического статуса, особенно у детей из группы риска [6, 7].

Первая 1000 дней жизни (период от зачатия до 2 лет жизни включительно), определяет формирование состояния здоровья в целом и имеет в структуре критические этапы — перинатальный, поздний неонатальный периоды и период введения продуктов прикорма.

Таким образом, несбалансированное питание в указанные периоды может представлять угрозу развития хронических болезней в последующей жизни, в частности ожирения, сердечно-сосудистой патологии, аллергических болезней, нарушения когнитивного развития. В свою очередь, сбалансированное, соответствующее физиологическим потребностям ребенка питание поможет предупредить развитие многих хронических соматических болезней.

ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Результаты современных научных исследований показали, что в антенатальном периоде развития ребен-

ка питание женщины является одним из основных факторов окружающей среды, который изменяет экспрессию генома будущего ребенка путем метилирования ДНК и модификации гистона и создает условия для последующего фетального программирования. Произошедшие при этом метаболические и эндокринные изменения могут носить устойчивый характер и иметь пролонгированное действие во взрослой жизни [8].

Неправильное (дефицитное) питание беременной женщины приводит к недостаточности питания и задержке внутриутробного развития и во многом определяет состояние здоровья ребенка после рождения. Следует учесть, что проблема эта чрезвычайно распространена. В 2010 г. было закончено масштабное научное исследование, проведенное в 137 странах мира со средним и низким уровнем дохода. Согласно полученным результатам, ~32,4 млн рожденных младенцев, или 27% всех живорожденных, по классификации задержки внутриутробного развития соответствовали термину «маловесный для гестационного возраста», причем 10,6 млн детей родились доношенными, но с низкой массой тела при рождении [9]. В работе U. Nurmatov и соавт. [10] показано, что дефицит питательных веществ, селена, цинка, витаминов А, С, D, Е, а также низкое потребление фруктов и овощей детьми могут способствовать развитию в последующем астмы и аллергических расстройств. Полученные результаты многоцентровых масштабных исследований указывают на возможность моделирования здоровья человека, начиная с внутриутробного периода жизни.

Таким образом, с учетом рекомендаций Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, данных по рационам беременных и кормящих женщин Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи [11, 12], а также собственного клинического опыта для программирования здоровья ребенка беременной и кормящей женщине целесообразно использовать рекомендованный рацион питания [12]. Если ребенок находится в группе риска по развитию аллергии (мать страдает аллергической болезнью, новорожденный ребенок имеет первичные проявления аллергии), рекомендовано использовать указанный рацион с некоторыми ограничениями (не изменяющими его ценности по нутриентам и энергии) в отношении продуктов, обладающих высоким сенсибилизирующим потенциалом (табл. 1, 2).

ИНТРАНАТАЛЬНЫЙ И НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОДЫ

Давно известна роль механизмов, участвующих в развитии иммунологической толерантности организма матери по отношению к генетически чужеродному плоду, которая достигается преобладанием субпопуляции лимфоцитов Th2 типа (с соответствующим «проаллергическим» цитокиновым профилем) над Th1 [13, 14]. При физиологическом течении родов происходит инверсия иммунного ответа эффекторных клеток CD4+ с формированием баланса Th1/Th2 и развитием иммунологической толерантности [15]. В этом физиологическом процессе большое значение играет микробиота кишечника, состав которой зависит от типа родоразрешения (вагинальные роды или кесарево сечение) и вида вскармливания (естественное или искусственное) [15–17]. Для детей с наследственной предрасположенностью к аллергии при мультифакториальном воздействии существенных факторов риска, таких как

Таблица 1. Рекомендуемый среднесуточный набор продуктов питания для беременных и кормящих женщин из группы риска развития аллергического заболевания у ребенка (г, мл/нетто) [12]

Table 1. Recommended daily average food intake for pregnant and lactating women at risk of allergic disease in a child (g, ml/net) [12]

Продукты	Среднесуточный набор продуктов питания	
	Для беременных женщин	Для кормящих женщин
Хлеб пшеничный	120	150
Хлеб ржаной	100	100
Мука пшеничная	20	20
Крупы	60	70
Макаронные изделия	20	25
Картофель	150	150
Овощи с негрубой клетчаткой и зелень	400	320
Фрукты свежие	200	200
Фрукты сухие	20	20
Соки фруктовые	200	-
Сахар	50	50
Кондитерские изделия	20	20
Мясо, говядина	81	81
Птица (цыплята бройлерные)	53	57,5
Рыба (филе)	42	42
Молоко коровье, жирн. 2,5–3,2%	278	278
Кефир и другие кисломолочные продукты, жирн. 2,5–3,2%	200	200
Творог, жирн. 5–9%	50	50
Сметана, жирн. 10–15%	15	15
Масло сливочное	25	25
Масло растительное	15	15
Яйцо диетическое	1/2 шт	1/2 шт
Сыр твердый	15	15
Чай	1	1
Соль йодированная пищевая	5	5
Химический состав рационов		
Белки, г	112	114
Жиры, г	97	95
Углеводы, г	352	353
Энергетическая ценность, ккал	2773	2759

Таблица 2. Некоторые ограничения для беременных женщин, кормящих матерей, страдающих аллергией, при наличии у их младенцев первичных проявлений аллергии [8]

Table 2. Some restrictions for pregnant women, nursing mothers with allergies if their babies have primary manifestations of allergies [8]

Исключаются	Разрешаются
Высокоаллергенные продукты: икра, морепродукты (раки, крабы, креветки, крабовые палочки, консервы), грибы, орехи, мед, шоколад, кофе, какао	Кисломолочные продукты (Био Баланс, кефир, бифидок, ацидофилин, йогурты без фруктовых добавок, простокваша, ряженка)
Сливки, кисломолочные продукты с ароматизаторами и фруктовыми наполнителями, глазированные сырки	Крупы (гречневая, кукурузная, рисовая, овсяная и др.)
Тропические плоды, клубника, малина	Овощи и фрукты (яблоки, груши, кабачки, патиссоны; цветная, брюссельская, белокочанная капуста; брокколи, картофель и др.)
Продукты, содержащие искусственные ароматизаторы, красители, улучшители вкуса	Супы вегетарианские
Женщинам, страдающим аллергической болезнью, если их дети страдают пищевой аллергией на белок коровьего молока, рекомендовано исключение молочных продуктов	Мясо: нежирные сорта говядины, свинины, филе индейки, цыплят в отварном и тушеном виде, в виде паровых котлет
	Хлеб пшеничный, ржаной, пшенично-ржаной
	Напитки: чай, компоты

роды путем кесарева сечения, позднее прикладывание к груди, алиментарные предпочтения кормящей матери, страдающей аллергической болезнью (потребление высокоаллергенных продуктов [18]), введение смеси на основе цельного белка коровьего молока в неонатальном возрасте и др., велика опасность дисбаланса в сторону Th2 субпопуляций лимфоцитов и, как следствие, формирования атопического статуса (преобладание гуморальных реакций с выработкой иммуноглобулинов класса E, IgE).

Одним из важнейших факторов риска формирования ранней сенсибилизации является характер вскармливания новорожденного ребенка. Пик заболеваемости аллергией к белкам коровьего молока приходится на первый год жизни и составляет 2–3% среди грудных детей [19]. При раннем введении молочных смесей новорожденным детям симптомы аллергии к белкам коровьего молока нередко развиваются в течение первого месяца жизни. Так, в условиях реальной клинической практики получены данные, что назначение новорожденному ребенку молочной смеси приводит к достоверному увеличению уровня специфических IgE антител к бета-лактоглобулину в сыворотке крови по сравнению с грудным вскармливанием, что может являться началом формирования атопического статуса [8]. В то же время, по данным разных авторов, у небольшого процента младенцев, находящихся на естественном вскармливании, также встречается пищевая аллергия [20, 21].

В первый год жизни аллергия чаще всего дебютирует как пищевая. Имея в основе IgE-опосредованные и/или не-IgE-опосредованные иммунные реакции, у ребенка первого года жизни могут развиваться различные болезни, например дерматит, вызванный пищей (L27.2), аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит (K52.2), другие атопические дерматиты (L20.8).

Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN), Российская ассоциация клинических аллергологов и иммунологов, Союз педиатров России при развитии аллергии к белкам коровьего молока у детей, находящихся на искусственном вскармливании, рекомендуют длительную — до 6–12–18 мес жизни — элиминационную диету с назначением смесей на основе полного гидролизата белка, аминокислотных смесей [19, 21, 22].

ПЕРИОД ВВЕДЕНИЯ ПРОДУКТОВ ПРИКОРМА

Дети грудного возраста знакомятся с большим спектром различных антигенов, при этом пищевые антигены играют значительную роль в процессе сенсибилизации. Именно поэтому период введения продуктов прикорма детям может стать поворотным для развития аллергической болезни. Анализ распространенности кожных симптомов аллергии среди детей первого года жизни в 1–3, 4–6, 7–9 и 10–12 мес жизни показал, что статистически значимо чаще проявления отмечались у детей с отягощенным аллергоанамнезом в 4–6 мес. Уровень общего IgE у этих детей был достоверно выше в 7–9 мес жизни [8].

Для понимания этапов формирования аллергической болезни важны также сроки и причины появления гиперреактивности бронхов. Клиническое наблюдение с использованием метода флоуметрии спокойного дыхания в состоянии естественного сна (Tidal breathing

analyses) у детей первого года жизни показало снижение ключевых показателей внешнего дыхания, в частности времени пиковой скорости от полного времени выдоха (tPTEF%tE) менее 20%, времени пиковой скорости выдоха (tPTEF) и пикового объема выдоха в % от полного объема выдоха (VPEF%VE) у детей 7–9 мес жизни с кожными симптомами аллергии при атопическом дерматите и/или пищевой аллергии различной степени тяжести [23].

Полученные в условиях реальной клинической практики данные согласуются с результатами систематического обзора и метаанализа 15 оригинальных статей, представляющих тринадцать когорт. Метаанализ продемонстрировал, что пищевая сенсибилизация в раннем детском возрасте связана с повышенным риском развития стридора/астмы (отношение шансов 2,9; 95% доверительный интервал 2,0–4,0), экземы (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,7–4,4) и аллергического ринита (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,9–4,9) в более старшем возрасте (с 4 до 8 лет). Был сделан вывод, что пищевая сенсибилизация в первые 2 года жизни позволяет выявить детей с высоким риском развития аллергических болезней в последующем, что обосновывает проведение превентивных мер и необходимость дальнейших исследований [24].

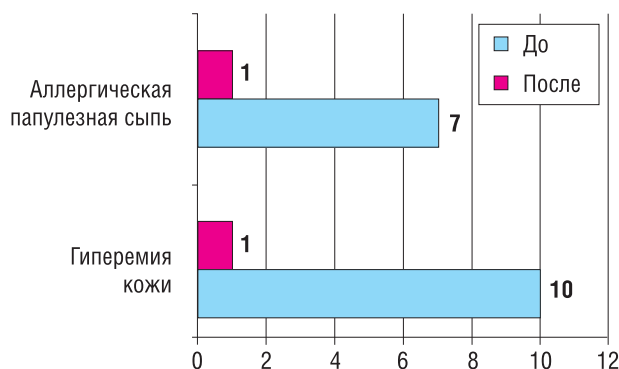
Таким образом, важным представляется определение предупредительных мер, таких как время введения продуктов прикорма, сенсибилизирующий потенциал продуктов прикорма, виды продуктов прикорма. В последние годы активно изучаются процессы формирования пищевой толерантности. Толерантность предполагает развитие устойчивости к пище при купировании симптомов пищевой аллергии в результате проводимой терапии или ее естественном «перерастании» [25]. В настоящее время определено окно толерантности. Так, опираясь на международный и собственный опыт, Г. Новик в своей статье пишет: «Существует неустойчивый баланс между необходимостью исключения белков, чтобы предотвратить раннюю сенсибилизацию, и их введением для формирования оральной толерантности. Толерантность к пищевым аллергенам, как представляется, обусловлена регулярным ранним поступлением белков во время т.н. критического окна развития. Этот временной отрезок благоприятного (с точки зрения формирования толерантности) введения прикормов с минимальным риском развития аллергии был разработан и утвержден отдельным экспертным комитетом и находится между 4-м и 6-м месяцем жизни ребенка» [25]. Имеются зарубежные рекомендации, допускающие введение потенциально аллергенных продуктов прикорма детям с пищевой аллергией в возрасте 4–6 мес жизни [26, 27]. В то же время для ребенка из группы риска по развитию аллергической болезни очевидно, что от выбора продуктов прикорма зависит, произойдет ли у него формирование толерантности или срыв адаптационных процессов и окончательное становление аллергического/атопического статуса.

К продуктам с высоким сенсибилизирующим потенциалом относятся белки коровьего молока, куриное яйцо, соя, арахис, пшеница, орехи, морепродукты, рыба [28]. К ним можно отнести молоко других млекопитающих (козье, овечье и др.), белки которого выступают и как самостоятельный аллерген, так и вызывают перекрестные реакции у детей с сенсибилизацией к белкам коровьего молока [21].

Результаты клинических наблюдений детей первого года жизни с положительной пробой на наличие атопии (Фадиа топ инфант, метод ImmunoCap,

Рис. 1. Частота кожных аллергических проявлений (абс.) у наблюдаемых детей при введении отечественной линейки продуктов прикорма, $n=40$

Fig. 1. The frequency of skin allergic manifestations (abs.) in observed children when the national line of complementary foods was administered, $n=40$



определяющий комплекс специфических IgE к основным пищевым и ингаляционным аллергенам) с последующим определением у них уровня содержания специфических IgE в сыворотке крови к предполагаемым аллергенам, проведенных в НМИЦ здоровья детей, подтвердили высокий сенсibilизирующий потенциал для коровьего, козьего молока и куриного яйца для младенцев с отягощенным/неотягощенным аллергологическим анамнезом.

Результаты многочисленных зарубежных и отечественных научных исследований, проведенных в период раннего онтогенеза, а также данные, полученные в условиях реальной клинической практики, вновь подтверждают, что детям из группы риска по развитию аллергии, с первичными проявлениями аллергии для реализации дальнейшего программирования здоровья с помощью питания необходимы продукты прикорма с определенными характеристиками [21, 29]:

- не должны обладать высоким сенсibilизирующим потенциалом;
- консистенция, гомогенность должны соответствовать физиологическим особенностям возраста ребенка;
- должны производиться из натурального, экологически чистого сырья;

- не иметь в составе генетически модифицированных ингредиентов, красителей, ароматизаторов, консервантов, загустителей, сахара.

Всем перечисленным требованиям к продуктам прикорма отвечает российская продукция торговой марки «ФрутоНяня» (АО «ПРОГРЕСС»). С 2014 г. был проведен ряд научно-исследовательских работ по оценке клинической эффективности и безопасности линейки детского питания, в которых совокупно участвовало 290 детей раннего возраста с риском развития аллергических болезней и/или первичными легкими проявлениями аллергии. Изучаемые продукты (цветная капуста, кабачок, брокколи, тыква, греча, рис, индейка, кролик, яблоко, груша, слива) вводились в рацион детей по стандартной схеме на протяжении окна толерантности в 4–6 мес жизни. В результате клинического наблюдения и иммунологического исследования с определением уровня специфических IgE в сыворотке крови (ImmunoCap) в динамике получены показатели низкой аллергенности (рис. 1) и сенсibilизирующего потенциала (рис. 2) изучаемых продуктов прикорма [30–32]. Отечественная линейка продуктов детского питания обеспечивает адекватное физическое развитие детей, о чем свидетельствует нормальная прибавка массы и длины тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контроль обеспечения сбалансированного, адекватного физиологическим потребностям питания на протяжении критического периода развития (первые 1000 дней жизни) может программировать здоровье, однако необходимы дальнейшие научные исследования.

Особое место в периоде раннего онтогенеза, с позиций программирования питанием, занимает время введения продуктов прикорма. Для формирования толерантности наиболее благоприятными являются 4–6-й мес жизни.

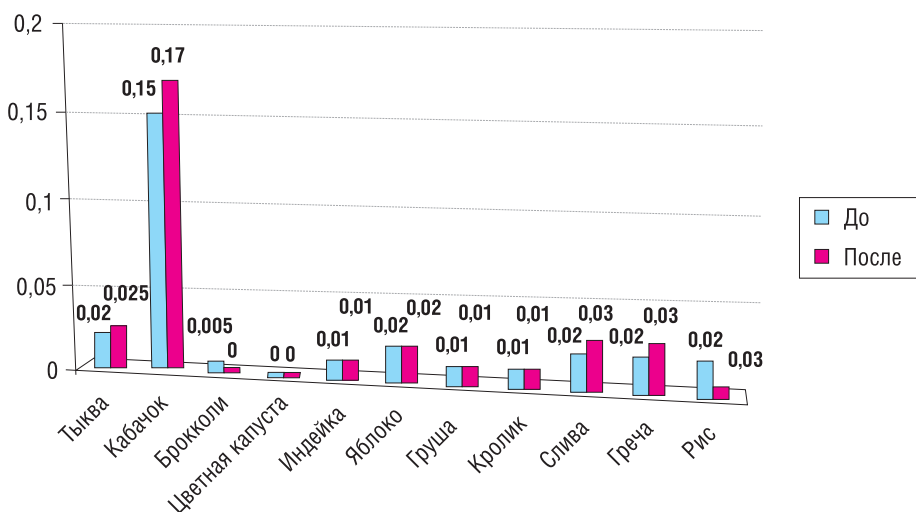
В качестве прикорма для детей группы риска по развитию аллергии целесообразно рекомендовать монопродукты, произведенные из чистого экологического сырья, обладающие низким сенсibilизирующим потенциалом, не содержащие консервантов, ароматизаторов, красителей, ГМО, загустителей и сахара.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена при поддержке компании АО «ПРОГРЕСС».

Рис. 2. Уровень специфических IgE (кЕ/л) у наблюдаемых детей при введении отечественной линейки продуктов прикорма, $n=40$

Fig. 2. The level of specific IgE (кЕ/л) in observed children when the national line of complementary foods was administered, $n=40$



КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Т.В. Турти, Е.Г. Бокучава сотрудничают с АО «ПРОГРЕСС».

И.А. Беляева сотрудничает с компанией «Пфайзер Инновации».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2(8663):577–580. doi: 10.1016/S0140-6736(89)90710-1.
2. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993;341(8850):938–941. doi: 10.1016/0140-6736(93)91224-A.
3. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412–417. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x.
4. https://www.unicef.org/tajikistan/Op-Ed_in_support_of_UNICEF_global_nutrition_report_adopted_TJK_facts_RUS.pdf.
5. Agosti M, Tandoi F, Morlacchi L, Bossi A. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. *Pediatr Med Chir*. 2017;39(2):157. doi: 10.4081/pmc.2017.157.
6. Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, Arvola T. Breast-feeding of allergic infants. *J Pediatr*. 1999;134(1):27–32. doi: 10.1016/S0022-3476(99)70368-9.
7. Турти Т.В. Научное обоснование дифференциальных подходов к профилактике аллергии у детей раннего возраста: Автореф. дис. докт. мед. наук. — М.; 2012. — 53 с. [Turti TV. *Nauchnoe obosnovanie differentsial'nykh podkhodov k profilaktike allergii u detei rannego vozrasta*. [dissertation abstract] Moscow; 2012. 53 p. (In Russ).]
8. Wu G, Bazer FW, Cudd TA, et al. Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr*. 2004;134(9):2169–2172. doi: 10.1093/jn/134.9.2169.
9. Lee AC, Katz J, Blencowe H, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health*. 2013;1(1):e26–36. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70006-8.
10. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):724–733. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.001.
11. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М.; 2009. [Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v rossiiskoi federatsii. Moscow; 2009. (In Russ).]
12. Рекомендательные нормы лечебного питания (среднесуточные наборы основных пищевых продуктов) для беременных и кормящих женщин в родильных домах (отделениях) и детей различных возрастных групп в детских больницах (отделениях) Российской Федерации. Методические рекомендации. — М.; 2017. [Rekomenduemye normy lechebnogo pitaniya (srednesutochnye nabory osnovnykh pishchevykh produktov) dlya beremennykh i kormyashchikh zhenshchin v rodil'nykh domakh (otdeleniyakh) i detei razlichnykh vozrastnykh grupp v detskikh bol'nitsakh (otdeleniyakh) Rossiiskoi Federatsii. Metodicheskie rekomendatsii. (In Russ).] Доступно по: http://cmiac.ru/wp-content/uploads/2017/04/letter_pril1.pdf. Ссылка активна на 23.04.2018.
13. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):601–610. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x.
14. Макаров А.И., Буянова С.Н., Иванова О.Г., Линник А.П. Особенности Т-клеточной иммунорегуляции при невынашивании беременности: эволюция парадигмы // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2012. — Т.12. — №5 — С. 10–16. [Makarkov AI, Buianova SN, Ivanova OG, Linnik AP. The specific

ORCID

Т.В. Турти

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

И.А. Беляева

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

Е.Г. Бокучава

<http://orcid.org/0000-0001-7351-2056>

features of T-cell immunoregulation in miscarriage: paradigm evolution. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2012;12(5):10–16. (In Russ).]

15. Макарова С.Г., Болдырева М.Н., Лаврова Т.Е., Петровская М.И. Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т.13. — №3 — С. 21–29. [Makarova SG, Boldyreva MN, Lavrova TE, Petrovskaya MI. Intestinal microbiocenosis, food tolerance and food allergy. Current state of a problem. *Current pediatrics*. 2014;13(3):21–29. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i3.1024.

16. Miniello VL, Colasanto A, Cristofori F, et al. Gut microbiota biomodulators, when the stork comes by the scalpel. *Clin Chim Acta*. 2015;451(Pt A):88–96. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.022.

17. Muir AB, Benitez AJ, Dods K, et al. Microbiome and its impact on gastrointestinal atopy. *Allergy*. 2016;71(9):1256–1263. doi: 10.1111/all.12943.

18. Kramer MS, Kakuma R. Cochrane in context: maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Evid Based Child Health*. 2014;9(2):447–483. doi: 10.1002/ebch.1972.

19. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.

20. De Boissieu D, Matarazzo P, Rocchiccioli F, et al. Multiple food allergy: a possible diagnosis in breastfed infants. *Acta Paediatr*. 1997;86(10):1042–1046. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb14803.x.

21. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров / Под общей ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. — М.: ПедиатрЪ; 2018. — 492 с. [Allergologiya i immunologiya. *Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov*. Ed by A.A. Baranov, R.M. Haitov. Moscow: Peditr; 2018. 492 p. (In Russ).]

22. Osborn D, Sinn J. The Cochrane Library and dietary prevention of allergic disease and food hypersensitivity in children: an umbrella. *Evid Based Child Health*. 2007;2(2):541–552. doi: 10.1002/ebch.153.

23. Турти Т.В., Алтуни В.В., Намазова-Баранова Л.С., Кожевникова О.В. Оценка показателей функции внешнего дыхания в дебюте аллергических заболеваний у детей первого года жизни // *Российский педиатрический журнал*. — 2011. — №4 — С. 33–37. [Turti TV, Altunin VV, Namazova-Baranova LS, Kozhevnikova OV. Estimation of the parameters of external respiration function at the onset of allergic diseases in babies during the first year of life. *Russian journal of pediatrics*. 2011;4(4):33–37. (In Russ).]

24. Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B, et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy*. 2016;71(1):77–89. doi: 10.1111/all.12784.

25. Новик Г.А. Стратегия формирования толерантности у детей с пищевой аллергией // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т.14. — №1 — С. 70–77. [Novik GA. Strategy of food tolerance development in children with food allergy. *Current pediatrics*. 2015;14(1):70–77. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i1.1265.

26. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary

- of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Am Diet Assoc.* 2011;111(1):17–27. doi: 10.1016/j.jada.2010.10.033.
27. Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014;69(5):590–601. doi: 10.1111/all.12398.
28. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638–646. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.026.
29. de Silva D, Geromi M, Halken S, et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy.* 2014;69(5):581–589. doi: 10.1111/all.12334
30. Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., и др. Диетологические возможности профилактики атопии у детей в период введения прикорма // *Вопросы современной педиатрии.* — 2012 — Т.11. — №4 — С. 38–46. [Turti TV, Namazova-Baranova LS, Borovik TE, et al. The possibilities of diet prophylaxis of atopy in children at the period of additional feeding introduction. *Current pediatrics.* 2012;11(4):38-46. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i4.357.
31. Турти Т.В., Макарова С.Г., Зимина Е.П. Профилактика аллергии у детей в период введения продуктов прикорма // *Вопросы современной педиатрии.* — 2014 — Т.13. — №6 — С. 52–56. [Turti TV, Makarova SG, Zimina YP. Allergy prevention in children during the introduction of complementary feeding products. *Current pediatrics.* 2014;13(6):52-56. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i6.1202.
32. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Сновская М.А., и др. Оценка переносимости и безопасности монокомпонентных продуктов прикорма в питании детей раннего возраста с риском развития аллергических болезней // *Вопросы современной педиатрии.* — 2016 — Т.15. — №2 — С. 154–160. [Namazova-Baranova LS, Turti TV, Snovskaya MA, et al. Assessment of tolerability and safety of monocomponent complementary food products in the diet of infants with risk for allergic diseases. *Current pediatrics.* 2016;15(2):154-160. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i2.1533.