



18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru

**DOCTOR.RU  
PEDIATRICS**

A PEER-REVIEWED  
JOURNAL OF RESEARCH  
AND CLINICAL MEDICINE

**VOL. 19, No. 10 (2020)**

**T.A. SHUMATOVA**

For the interview with  
the Head of the Institute of  
Paediatrics at the Pacific State  
Medical University  
see pages 4–5

## **Татьяна Александровна Шуматова**

Интервью с директором  
Института педиатрии  
Тихоокеанского  
государственного  
медицинского университета  
читайте на с. 4–5

# Доктор.Ру

**ПЕДИАТРИЯ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ТОМ 19, № 10 (2020)**

Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал  
«Доктор.Ру» Педиатрия.  
Том 19, № 10 (2020)

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:  
2-летний 2019 — 0,426

Главный редактор  
«Доктор.Ру» Педиатрия  
Геппе Н.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы  
Витебская А.В., к. м. н.  
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор  
Корсакова Ю.Л., к. м. н.  
Сахарова Е.В., д. м. н.  
Чебышева С.Н., к. м. н., доцент  
Фёдоров И.А., д. м. н., доцент  
Эрдес С.И., д. м. н., профессор

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»  
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала  
Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Ответственный секретарь  
Васинович М.А., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Медицинский советник  
Елисова О.В., к. м. н., proekt@journaldoctor.ru

Литературный редактор  
Куртик Е.Г.

Реклама  
sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция  
Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото  
на первой обложке, с. 4 предоставлено  
Шуматовой Т.А.

При перепечатке текстов и фотографий,  
а также при цитировании материалов  
журнала ссылка обязательна

Контакты редакции  
107078, г. Москва, ул. Новая Басманная,  
д. 23, стр. 1а.  
Тел.: +7 (495) 580-09-96  
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Некоммерческое  
партнерство содействия развитию  
системы здравоохранения и медицины  
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г.,  
перерегистрировано Федеральной службой  
по надзору в сфере массовых коммуникаций,  
связи и охраны культурного наследия  
(ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.  
Мнение редакции может не совпадать  
с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах,  
правильность цитат и библиографических  
данных ответственность несут авторы

На journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU  
доступны полные тексты статей.  
Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в каталоге  
Агентства «Роспечать»:  
на полугодие — 18413;  
на год — 80366.  
Цена свободная

Дата выхода в свет: 30.11.2020  
Отпечатано в ООО «Юнион Принт».  
Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород,  
ул. Окский съезд, д. 2  
Периодичность: 11 номеров в год.  
Тираж Print-версии: 5 000 экз.  
Digital-распространение: ~ 7 500 адр.

# Доктор.Ру

ПЕДИАТРИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ  
ТОМ 19, № 10 (2020)

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 **Профессор Шуматова Т.А.:** «Приоритетным направлением наших научных исследований является системное изучение патогенетических основ социально значимых заболеваний детского возраста...»

## ПЕДИАТРИЯ

- 6–9 **Новая форма бронхолегочной дисплазии: реалии сегодняшнего дня**  
Давыдова И.В., Фисенко А.П., Пожарищенская В.К., Казакова К.А., Басаргина Е.Ю., Бондарь В.А.
- 10–15 **Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей**  
Фурман Е.Г., Николенко А.В., Кулижников Г.В.
- 16–21 **Ключевые аспекты псориаза у детей**  
Дворянкова Е.В., Невозинская З.А., Ваал О.В., Дениева М.И., Корсунская И.М., Чебышева С.Н.
- 22–26 **Клинические особенности псориатического артрита в детском возрасте**  
Чебышева С.Н., Геппе Н.А., Жолобова Е.С., Алексанян К.В., Мелешкина А.В., Дагбаева Д.В.
- 27–32 **Качество жизни детей с болезнью Крона как потенциальный критерий мониторинга активности заболевания**  
Тагирова А.Р., Сичинава И.В., Савватеева О.А., Борисова Е.В.
- 33–36 **Синдром Швахмана — Даймонда: современные генетические аспекты заболевания из группы рибосомопатий**  
Ипатов М.Г.

## АЛЛЕРГОЛОГИЯ

- 37–41 **Оксид азота выдыхаемого воздуха у детей с легкой бронхиальной астмой в мониторинге противовоспалительной терапии**  
Геппе Н.А., Глухова М.В., Колосова Н.Г., Соодаева С.К., Климанов И.А., Гребенева И.В.
- 42–47 **Бронхиальная астма у детей в условиях новой коронавирусной инфекции**  
Фурман Е.Г., Хузина Е.А., Репецкая М.Н.
- 48–51 **Динамика лабораторных показателей у детей с легкой персистирующей бронхиальной астмой**  
Фёдоров И.А., Рыбакова О.Г.

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- 52–56 **Болезнь Вильсона — Коновалова у детей**  
Рейзис А.Р.
- 57–60 **Детская форма гипофосфатазии в реальной клинической практике**  
Витебская А.В., Чернова Е.В.
- 61–65 **Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна — Беккера. Трудности диагностики**  
Царькова С.А., Ушакова Р.А., Громада Н.Е., Косенкова М.И., Мусалова О.Р.
- 66–68 **Сиалоаденит при муковисцидозе**  
Арутюнян С.А., Симонян К.Г., Мкртчян Н.М., Каширская Н.Ю., Либик М., Мацек М.
- 69–73 **Аллергическая реакция на инсулин детемир у ребенка на фоне базис-бульсонной терапии**  
Гирш Я.В., Ахмедова З.А.

# Doctor.Ru

## PEDIATRICS

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 19, No. 10 (2020)

### INTERVIEW

- 4–5 **Professor T.A. Shumatova:** “The priority area of our research is systemic study of pathogenetic causes of socially important paediatric conditions...”

### PEDIATRICS

- 6–9 **A New Form of Bronchopulmonary Dysplasia: Current Realias**  
I.V. Davydova, A.P. Fisenko, V.K. Pozharischenskaya, K.A. Kazakova, E.Yu. Basargina, V.A. Bondar
- 10–15 **Clinical and Laboratory Predictors of Unfavourable Outcome in Extremely Premature Infants**  
E.G. Furman, A.V. Nikolenko, G.V. Kulizhnikov
- 16–21 **Key Aspects of Paediatric Psoriasis**  
E.V. Dvoryankova, Z.A. Nevozinakaya, O.V. Vaal, M.I. Denieva, I.M. Korsunskaya, S.N. Chebysheva
- 22–26 **Clinical Features of Psoriatic Arthritis in Children**  
S.N. Chebysheva, N.A. Geppe, E.S. Zholobova, K.V. Aleksanyan, A.V. Meleshkina, D.V. Dagbaeva
- 27–32 **Quality of Life of Children with Crohn’s Disease as a Potential Criterion for Monitoring Disease Activity**  
A.R. Tahirova, I.V. Sichinava, O.F. Savvateeva, E.V. Borisova
- 33–36 **Shwachman – Diamond Syndrome: Modern Genetic Aspects of a Ribosomopathy**  
M.G. Ipatova

### ALLERGOLOGY

- 37–41 **Nitric Oxide in Monitoring Anti-inflammatory Therapy in Children with Mild Asthma**  
N.A. Geppe, M.V. Glukhova, N.G. Kolosova, S.K. Soodaeva, I.A. Klimanov, I.V. Grebeneva
- 42–47 **Bronchial Asthma in Children Amidst the Novel Coronavirus Infection**  
E.G. Furman, E.A. Khuzina, M.N. Repetskaya
- 48–51 **Laboratory Dynamics in Children With Mild Persistent Bronchial Asthma**  
I.A. Fedorov, O.G. Rybakova

### CLINICAL OBSERVATION

- 52–56 **Hepatolenticular Degeneration in Children**  
A.R. Reisis
- 57–60 **Paediatric Hypophosphatasia in Real-Life Clinical Practise**  
A.V. Vitebskaya, E.V. Chernova
- 61–65 **Progressive Duchenne – Becker Muscular Dystrophy. Challenges with Diagnosis**  
S.A. Tsarkova, R.A. Ushakova, N.E. Gromada, M.I. Kosenkova, O.R. Musalova
- 66–68 **Sialadenitis in Cystic Fibrosis: Case Report**  
S.A. Harutyunyan, K.G. Simonyan, N.M. Mkrtchyan, N.Yu. Kashirskaya, M. Libik, M. Macek
- 69–73 **Hypersensitivity Reaction to Insulin Detemir in a Paediatric Patient Taking Basal-Bolus Therapy**  
Ya.V. Girsh, Z.A. Akhmedova

A Peer-Reviewed Journal of Research  
and Clinical Medicine  
Doctor.Ru Pediatrics.  
Vol. 19, No. 10 (2020)

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index  
2-year impact factor (2019): 0.426

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Pediatrics

N.A. Geppe, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

A.V. Vitebskaya, Candidate of Medical Sciences

T.V. Zabolotskiy, Professor, Doctor of Medical Sciences

Yu. L. Korsakova, Candidate of Medical Sciences

E.V. Sakharova, Doctor of Medical Sciences

S.N. Chebysheva, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences

I.A. Fedorov, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences

S.I. Erdes, Professor, Doctor of Medical Sciences

Editor-in-chief

Doctor.Ru

V.N. Krasnov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

E.B. Sergeeva, eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Executive Editor

M.A. Vasinovich, m.vasinovich@journaldoctor.ru

Medical Counselor

O.V. Elisova, Candidate of Medical Sciences,  
proekt@journaldoctor.ru

Literary Editor

E.G. Kurtik

For advertising inquiries please contact us at:  
sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

E.A. Beleseva, e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover and page 4: Courtesy of T.A. Shumatova

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

23 Novaya Basmannay St., Bld. 1a, Moscow, 107078

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered in August 2002 and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 30.11.2020

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezd St.,

Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 11 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 7,500 emails

# РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель: **Краснов В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

**Геппе Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Карпов Ю.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Лусс Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Малыгин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Радзинский В.Е.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Разумов А.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Щербаков П.Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Авдеев С.Н.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Аксёнова В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Андреева Е.Н.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Анциферов М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Арьков В.В.**, д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия  
**Бакулин И.Г.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Бельмер С.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Боева О.И.**, д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия  
**Бокерия О.Л.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Бордин Д.С.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Боровик Т.Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Васильева Е.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Веселов В.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Генс Г.П.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Горелов А.В.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Губайдуллин Р.Р.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Гусев Е.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Дедов И.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Дронов И.А.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**Евсегнеев Р.А.**, д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь  
**Заболотских Т.В.**, д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия  
**Ильина Н.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Ильович М.М.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Калинкин А.Л.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**Канцовой Сергей**, MD, профессор, г. Балтимор, США  
**Карпова Е.П.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Козлова Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия

**Кондюрина Е.Г.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
**Конь И.Я.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Короткий Н.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Кочетков А.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Лукушкина Е.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия  
**Маев И.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мазуров В.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Малахов А.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Малфертейнер Питер**, MD, профессор, г. Магдебург, Германия  
**Мартынов А.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мегро Фрэнсис**, профессор, г. Бордо, Франция  
**Мисникова И.В.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Нечипай А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Оганян М.Р.**, к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения  
**Овечкин А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Одинак М.М.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**О'Морэйн Колм**, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия  
**Осипенко М.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
**Петров Р.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Петунина Н.А.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Подчерняева Н.С.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Прилепская В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Проценко Д.Н.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**Расулова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

**Ревакина В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Савельева Г.М.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Серов В.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Сизякина Л.П.**, д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия  
**Старков Ю.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Степанян И.Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Студеникин В.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Сутурина Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия  
**Таточенко В.К.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Тору Ито**, MD, профессор, г. Канадзава, Япония  
**Турбина Л.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Турова Е.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Фаткуллин И.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Казань, Россия  
**Фитце Инго**, MD, профессор, г. Берлин, Германия  
**Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Цуканов В.В.**, д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия  
**Чазова И.Е.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Чернеховская Н.Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Чернуха Г.Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шамрей В.К.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Шептулин А.А.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Шестакова М.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Школьникова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шульженко Л.В.**, д. м. н., г. Краснодар, Россия  
**Щербакова М.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Яхно Н.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

## MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD

### MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman of the Editorial Board: **Krasnov, V.N.**, MD, Moscow, Russia

Members: **Geppé, N.A.**, MD, Moscow, Russia; **Karpov, Yu.A.**, MD, Moscow, Russia; **Luss, L.V.**, MD, Moscow, Russia; **Malyavin, A.G.**, MD, Moscow, Russia; **Pasechnik, I.N.**, MD, Moscow, Russia; **Radzinsky, V.E.**, Associate Member of the RAS\*, MD, Moscow, Russia; **Razumov, A.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia; **Shcherbakov, P.L.**, MD, Moscow, Russia; **Shmelev, E.I.**, MD, Moscow, Russia

### ADVISORY EDITORIAL BOARD

**Aksenova, V.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Andreeva, E.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Antsiferov, M.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Arkov, V.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Avdeev, S.N.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Bakulin, I.G.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Belmer, S.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Boeva, O.I.**, MD, Stavropol, Russia  
**Bokeriya, O.I.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Borodin, D.S.**, MD, Moscow, Russia  
**Borovik, T.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Chazova, I.E.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Chernekhovskaya, N.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Chernukha, G.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Dedov, I.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Dronov, I.A.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
**Evseneev, R.A.**, MD, Minsk, Belarus  
**Fatkullin, I.F.**, MD, Kazan, Russia  
**Fitze Ingo**, MD, Prof., Berlin, Germany  
**Gorelov, A.V.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Gubaydullin, R.R.**, MD, Moscow, Russia  
**Guens, G.P.**, MD, Moscow, Russia  
**Gusev, E.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Ilkovich, M.M.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Ilyina, N.I.**, MD, Moscow, Russia

**Kalinkin, A.L.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
**Kantsevoy Sergey V.**, MD, Prof., Baltimore, USA  
**Karпова, E.P.**, MD, Moscow, Russia  
**Khamoshina, M.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Kochetkov, A.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Kon, I.Ya.**, MD, Moscow, Russia  
**Konduyrina, E.G.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Korotky, N.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Kozlova, L.V.**, MD, Smolensk, Russia  
**Lukushkina, E.F.**, MD, Nizhny Novgorod, Russia  
**Maev, I.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Malakhov, A.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Malferteiner Peter**, MD, Prof., Magdeburg, Germany  
**Martynov, A.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Mazurov, V.I.**, Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
**Megraud Francis**, Prof., Bordeaux, France  
**Misnikova, I.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Nechipay, A.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Odinak, M.M.**, Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
**Ohanian, M.R.**, MD, PhD, Yerevan, Armenia  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland  
**Osipenko, M.F.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Ovechkin, A.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Petrov, R.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Petunina, N.A.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia

**Podchernyaeva, N.S.**, MD, Moscow, Russia  
**Prilepskaya, V.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Protsenko, D.N.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
**Rassulova, M.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Revyakina, V.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Savelieva, G.M.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Scherbakova, M.Yu.**, MD, Moscow, Russia  
**Serov, V.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Shamrey, V.K.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Sheptulin, A.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Shestakova, M.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Shkolnikova, M.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Shulzhenko, L.V.**, MD, Krasnodar, Russia  
**Sizyakina, L.P.**, MD, Rostov-on-Don, Russia  
**Starkov, Y.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Stepanyan, I.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Studenikin, V.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Suturina, L.V.**, MD, Irkutsk, Russia  
**Tatochenko, V.K.**, MD, Moscow, Russia  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Kanazawa, Japan  
**Tsukanov, V.V.**, MD, Krasnoyarsk, Russia  
**Turbina, L.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Turova, E.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Vasilieva, E.Yu.**, MD, Moscow, Russia  
**Veselov, V.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Yakhno, N.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Zabolotskikh, T.V.**, MD, Blagoveshchensk, Russia

\*RAS — The Russian Academy of Sciences



## «Приоритетным направлением наших научных исследований является системное изучение патогенетических основ социально значимых заболеваний детского возраста...»

*Шуматова Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института педиатрии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Владивосток). Автор более 350 научных и учебно-методических публикаций в отечественных и зарубежных журналах, 4 монографий. Имеет 7 авторских свидетельств и патентов на изобретения. Член правления Ассоциации врачей первичного звена здравоохранения Приморского края, председатель регионального отделения Союза педиатров России.*



— **Уважаемая Татьяна Александровна, Вы — один из руководителей научной школы «Разработка современных технологий профилактики, диагностики и лечения неинфекционных заболеваний человека». Каковы реализующие сетевые программы и стратегические приоритеты этого научного направления?**

— Приоритетным направлением наших научных исследований является системное изучение патогенетических основ социально значимых заболеваний детского возраста, в частности расшифровка механизмов взаимодействия гено типа и окружающей среды, влияющих на формирование фенотипа и развитие патологических процессов.

Особое внимание уделяется разработке биомаркеров ранней диагностики заболеваний, а также оценке эффективности фармакологического вмешательства на основании изменения биомаркеров, выбору направлений персонализированной терапии.

Большинство проведенных исследований посвящено проблемам кишечника — синдрому мальабсорбции различного генеза у детей раннего возраста, влиянию коморбидных состояний на процессы межклеточного взаимодействия структур слизистой оболочки тонкой кишки. Нашими специалистами изучена роль метилирования ДНК и состояния фолатного обмена в реализации нарушенного кишечного всасывания при врожденной и приобретенной этиологии заболевания, установлена взаимосвязь отдельных полиморфизмов генов фолатного цикла с развитием повреждений энтероцитов тонкой

кишки. Анализ влияния эпигенетических факторов на состояние межклеточных взаимодействий также находится в зоне наших научных интересов.

Сопоставление результатов генетического тестирования и клинического обследования имеет и научное, и практическое значение, позволяет врачу определить группы риска, составить генетический паспорт здоровья ребенка, персонализировать рацион питания, скорректировать лечение и определить индивидуальные меры профилактики.

В настоящее время в Институте педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета (ТГМУ) изучаются иммунологические и патофизиологические основы формирования механизмов оральной толерантности, роль антимикробных пептидов, нитроксидагических процессов в обеспечении целостности кишечного барьера и регуляции молекулярной проницаемости слизистой оболочки. Особый интерес вызывают исследования молекулярных основ межклеточных взаимодействий и кишечной проницаемости при гастроинтестинальных формах пищевой аллергии.

— **Да, тема актуальна. Число детей с аллергическими заболеваниями увеличивается год от года. В рамках государственного задания сотрудники возглавляемого Вами Института участвовали в разработке многомаркерного подхода к стратификации риска пищевой аллергии. Какие генетические и биохимические маркеры были определены в результате этой работы?**

— В настоящее время пищевой аллергией страдают от 4% до 17% детей.

Особенностью последнего десятилетия является формирование более тяжелых и сочетанных форм заболевания. Аллергия на белок коровьего молока (АБКМ) считается мультифакториальным заболеванием, возникновение которого вызвано сложным взаимодействием разнообразных факторов, сочетанием наследственной детерминации, генетической предрасположенности и воздействия неблагоприятных факторов внешней среды.

Теперь мы знаем, как влияют антенатальные и постнатальные факторы риска на выработку иммунного ответа ребенка в период программирования, на развитие пищевой аллергии и формирование толерантности в период «окна возможностей».

Разработаны и продолжают разрабатываться методы неинвазивного мониторинга аллергического воспаления, поскольку традиционно используемые в клинической практике методы оценки достаточно трудоемки и инвазивны, что ограничивает их применение у детей грудного и раннего возраста.

Полученные результаты позволили нам выделить основные фенотипы АБКМ у детей в зависимости от клинических и молекулярно-генетических особенностей, провести оценку факторов риска, разработать алгоритм дифференциальной диагностики различных форм АБКМ у детей, фенотип-специфические протоколы диагностики, лечения и профилактики заболевания.

Были изучены полиморфизмы генов NO-синтазы, гены фолатного обмена. Установлена связь между продукцией оксида азота и уровнем гомоцистеина, избыточная выработка которого оказы-

вает токсическое действие на эндотелий и клеточные структуры мукоэпителиального барьера.

Поиск неинвазивных маркеров показал, что в копрофильтратах у детей с АБКМ увеличены уровни зонулина, кальпротектина, кишечной фракции белков, связывающих жирные кислоты (I-FABP). Найдена прямая корреляция между наличием структурных повреждений слизистой оболочки тонкой кишки и уровнями фекального кальпротектина и зонулина.

Их высокое содержание в копрофильтратах характерно для аллергического воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, а уменьшение их уровней свидетельствует о положительной динамике и восстановлении состоятельности кишечного барьера. Мы рекомендуем определять фекальные концентрации зонулина и кальпротектина в процессе диагностики АБКМ и для оценки эффективности диетотерапии.

**— Какие еще приоритетные научные исследования Института педиатрии Вы бы отметили?**

— Важными направлениями научно-исследовательской работы сотрудников нашего Института являются мониторинг здоровья, физического развития, особенностей метаболических процессов у детей и подростков Приморского края, изучение полиморфизмов генов-регуляторов липидного, минерального обмена с целью разработки персонализированных рекомендаций по коррекции нарушений и профилактики их возникновения.

Другое научное направление — исследование распространенности, этиологических и эпидемиологических особенностей острой и хронической патологии мочевыводящих путей у детей Приморского края. Проведены экспериментальные исследования нитрооксидергических механизмов формирования патологии суставов, обоснован выбор направлений патогенетической терапии.

**— В каких международных программах по обмену знаниями и опытом участвуют студенты и сотрудники Института педиатрии?**

— Студенты стажировались за рубежом в рамках программ обмена между ТГМУ и Харбинским, Мудандзянским, Хейлунцзянским медицинскими университетами (КНР), медицинским колледжем Университета Ниигата (Япония); Клиникой традиционной медицины Университета Санджи, Международным центром медицины Университета Кёнхи

и Клиникой Бунданг Сеульского национального университета (Республика Корея). Преподаватели ТГМУ читают курсы лекций в медицинских университетах Кореи, Китая и Японии, принимают активное участие в работе международных научно-практических форумов.

**— Сегодня, в сложных условиях карантина, классическая модель образования педиатров активно перестраивается. Какие инновационные технологии используются в Вашем вузе?**

— ТГМУ является ведущим инновационным и образовательным центром Дальневосточного региона. Сохраняя верность традициям, ТГМУ не только придерживается мировых тенденций развития науки и образования, но и вносит весомый вклад в появление прогрессивных форм и методов обучения: дистанционных образовательных технологий, электронного обучения, применяемых в программах высшего и дополнительного профессионального образования. Создан портал дистанционного образования ТГМУ — интернет-ресурс, на котором размещены учебные, дидактические и контрольные материалы по различным программам. Для каждого обучающегося имеется широкий выбор доступной документации по работе на платформе MOODLE.

Для повышения качества обучения в самостоятельное подразделение выделен Институт электронного образования — высокотехнологическая специализированная структура по созданию, тестированию, продвижению и внедрению электронного контента и технологий на всех уровнях медицинского профессионального образования. Основными задачами Института являются не только эффективное и обоснованное использование элементов электронной информационной образовательной среды университета, внедрение передовых и перспективных электронных образовательных технологий, но и их интеграция в систему медицинского образования в комплексе с традиционными методами преподавания дисциплин.

**— Приморье находится в числе лидирующих регионов по заболеваемости внебольничной пневмонией у взрослых, а какова ситуация у детей? Какие меры профилактики этого заболевания разработаны и реализуются в крае?**

— В последние годы болезни органов дыхания занимают четвертое место в структуре заболеваемости жителей

Приморского края, превышая средние показатели по Российской Федерации. Пик заболеваемости пришелся на 2019 год, тогда только в два зимних месяца пневмонией переболели 6900 человек. К сожалению, у детей Приморья также стабильно каждый год высокие показатели заболеваний органов дыхания.

Изучение эпидемиологических особенностей ситуации показывает связь повышенной заболеваемости внебольничными пневмониями с особенностями муссонного климата с повышенной влажностью воздуха и сильными ветрами, с профилем риска региона, недостаточным охватом населения края вакцинацией от пневмококковой инфекции, высоким уровнем миграции населения.

С 2018 года в крае началась реализация программы профилактики болезней органов дыхания и улучшения оказания медицинской помощи пациентам. Мероприятия направлены на контроль плановой вакцинации детей. Предусмотрено внедрение мер по широкому охвату вакцинацией от пневмококковой инфекции групп риска. В ходе реализации программы пульсоксиметрами оснащены все медицинские учреждения первичного звена здравоохранения, приобретены аппараты экстракорпоральной оксигенации крови в реанимационные отделения края.

Ежегодно в соответствии с текущей ситуацией корректируются приказы Министерства здравоохранения Приморского края по маршрутизации пульмонологических больных.

На постоянной основе сотрудниками Института педиатрии проводятся образовательные мероприятия для педиатров, пульмонологов, семейных врачей по актуальным проблемам пульмонологии.

**— Во многих регионах России растет заболеваемость COVID-19. Какова обстановка в Вашем регионе? Какие наиболее частые осложнения встречаются?**

— Обстановка по заболеваемости COVID-19 в Приморском крае тревожная, к октябрю 2020 года инфекция зарегистрирована у 14 500 человек, из них 836 детей. Пневмония диагностирована у 325 детей, тяжелую форму заболевания наблюдали у 105 пациентов. Из осложнений отмечали синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, выраженную дыхательную недостаточность. Все дети выздоровели.

Специально для *Доктор.Ру*  
Сергеева Е.Б.



# Новая форма бронхолегочной дисплазии: реалии сегодняшнего дня

И.В. Давыдова, А.П. Фисенко, В.К. Пожарищенская, К.А. Казакова, Е.Ю. Басаргина, В.А. Бондарь

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** проанализировать динамику частоты формирования классической и новой форм бронхолегочной дисплазии (БЛД) у детей, госпитализированных в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» за последние 8 лет.

**Дизайн:** ретроспективный анализ данных медицинской документации пациентов.

**Материалы и методы.** За период 2012–2019 гг. проанализированы 369 историй болезни детей с новой формой БЛД и 231 история болезни детей с классической формой заболевания.

**Результаты.** В статье приведены данные 8-летнего наблюдения, свидетельствующие о преобладании новой формы БЛД на современном этапе, а также освещены особенности ее формирования и течения у недоношенных детей. Ретроспективный анализ полученных в 2012–2019 гг. данных говорит о постепенном нарастании числа пациентов с новой формой БЛД среди детей с этим заболеванием. Если в 2012 г. отмечалось преобладание классической формы БЛД (156 (68,4%) из 228 детей с верифицированным диагнозом), то в дальнейшем соотношение форм БЛД менялось в сторону преобладания новой формы ( $p < 0,05$ ). Паритетное соотношение (50% классическая форма и 50% новая форма заболевания), по нашим данным, приходится на 2013 г., что соответствует периоду перехода Российской Федерации на критерии живорождения и мертворождения Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

**Заключение.** Совершенствование методов неонатальной реанимации и переход Российской Федерации на критерии живорождения и мертворождения ВОЗ в 2012 г. явились предпосылками для патоморфоза БЛД. Частота встречаемости классической формы заболевания в Российской Федерации уменьшается год от года. Крайне важно определение отдаленных последствий новой формы БЛД, особенно функциональных возможностей респираторного тракта у пациентов старшей возрастной группы с данной формой заболевания в анамнезе. Изучение особенностей течения и отдаленных последствий новой формы БЛД является актуальной проблемой детской пульмонологии в настоящее время и требует пристального внимания.

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, новая форма, классическая форма, недоношенные дети.

**Вклад авторов:** Давыдова И.В., Фисенко А.П. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Пожарищенская В.К. — сбор и обработка ретроспективного материала, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Казакова К.А., Басаргина Е.Ю. — сбор и обработка ретроспективного материала, написание текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Бондарь В.А. — статистическая обработка материала, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Давыдова И.В., Фисенко А.П., Пожарищенская В.К., Казакова К.А., Басаргина Е.Ю., Бондарь В.А. Новая форма бронхолегочной дисплазии: реалии сегодняшнего дня. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 6–9. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-6-9



## A New Form of Bronchopulmonary Dysplasia: Current Realias

I.V. Davydova, A.P. Fisenko, V.K. Pozharischenskaya, K.A. Kazakova, E.Yu. Basargina, V.A. Bondar

National Medical Research Centre of Children Health of the Ministry of Health of Russia; 2/62 Lomonosovskiy Prosp., Moscow, Russian Federation 119296

## ABSTRACT

**Study Objective:** to analyse the dynamics in morbidity of the classic and New forms of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in children hospitalised to the National Medical Research Centre of Children Health during previous 8 years.

**Study Design:** retrospective analysis of medical records.

Давыдова Ирина Владимировна (**автор для переписки**) — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 2019-6368. <http://orcid.org/0000-0002-7780-6737>. E-mail: [davydova@nczd.ru](mailto:davydova@nczd.ru)

Фисенко Андрей Петрович — д. м. н., профессор, директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 4397-6291. <http://orcid.org/0000-0001-8586-7946>. E-mail: [director@nczd.ru](mailto:director@nczd.ru)

Пожарищенская Валерия Константиновна — к. м. н., младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии Научно-исследовательского института педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. <https://orcid.org/0000-0002-1237-5104>. E-mail: [le1bra@mail.ru](mailto:le1bra@mail.ru)

Казакова Клавдия Александровна — заведующая отделением патологии раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. eLIBRARY.RU SPIN: 1342-7270. <http://orcid.org/0000-0003-4657-7879>. E-mail: [dior1000000@mail.ru](mailto:dior1000000@mail.ru)

Басаргина Елена Юрьевна — научный сотрудник лаборатории разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. <http://orcid.org/0000-0002-7230-7146>. E-mail: [basargina\\_el@mail.ru](mailto:basargina_el@mail.ru)

Бондарь Валерия Александровна — аспирант ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62. <http://orcid.org/0000-0002-3244-463X>. E-mail: [bondva23@gmail.com](mailto:bondva23@gmail.com)



**Materials and Methods.** In 2012–2019, we analysed 369 cases of children with the new BPD and 231 cases of children with the classic disease. **Study Results.** The article contains the information on the 8-year observation demonstrating prevalence of the new BPD and describes disease characteristics and course in premature infants. The retrospective analysis of 2012–2019 data shows that the number of paediatric patients with the new BPD is gradually increasing. Whereas in 2012 the classic BPD prevailed (156 (68.4%) out of 228 children with confirmed diagnosis), later the new form accounted for more BPD cases ( $p < 0.05$ ). According to information available, an equal ratio (50% for the classic form and 50% for the new form) is demonstrated in 2013, the period when the Russian Federation started using the live birth and dead birth criteria proposed by the World Health Organisation (WHO).

**Conclusion.** Improved neonatal intensive care methods and transition of the Russian Federation to the WHO live birth and dead birth criteria in 2012 were pre-conditions for BPD pathomorphism. The rate of the classic form in the Russian Federation has been decreasing year after year. It is essential to identify the long-term complications from the new BPD, especially functional capabilities of the respiratory tract in older patients with the history of disease. Study of the features and long-term complications from this new form is a burning issue of paediatric pulmonology and requires careful attention.

**Keywords:** bronchopulmonary dysplasia, new form, classic form, premature infants.

**Contributions:** Davydova, I.V. and Fisenko, A.P. — study concept and design, manuscript editing, approval of the final article version, cohesion of all parts of the article; Pozharischenskaya, V.K. — collection and processing of retrospective materials, manuscript preparation, thematic publications reviewing, approval of the final article version, cohesion of all parts of the article; Kazakova, K.A. and Basargina, E.Yu. — collection and processing of retrospective materials, manuscript preparation, approval of the final article version, cohesion of all parts of the article; Bondar, V.A. — statistical processing of materials, approval of the final article version, cohesion of all parts of the article.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Davydova I.V., Fisenko A.P., Pozharischenskaya V.K., Kazakova K.A., Basargina E.Yu., Bondar V.A. A New Form of Bronchopulmonary Dysplasia: Current Realias. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 6–9. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-6-9

## ВВЕДЕНИЕ

Пятьдесят лет назад ординатор Стэнфордского Университета W.H. Northway впервые описал бронхолегочную дисплазию (БЛД) как респираторную патологию недоношенных детей, которым требовалась длительная ИВЛ [1]. С этого момента и до настоящего времени продолжается научный поиск в изучении патофизиологии БЛД и в разработке эффективных методов профилактики и лечения данного заболевания.

Описанная в 1967 году патология в настоящее время рассматривается как классическая форма БЛД и характеризуется кистозными изменениями и гетерогенной аэрацией в пораженных легких, выраженным пневмофиброзом в исходе повреждения легочной ткани на фоне проведения механической ИВЛ [1]. В период, когда БЛД была идентифицирована как патология, большинство пациентов с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении (ЭНМТ и ОНМТ) не выживали. Данное заболевание диагностировалось у доношенных или рожденных на поздних сроках гестации детей с помощью рентгенологических методов и расценивалось как следствие неадекватного терапевтического подхода к ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС) [2].

В целях снижения перинатальной и младенческой смертности за последние десятилетия была проведена огромная работа по совершенствованию методов выхаживания детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ. Внедрение современных перинатальных технологий, широкое использование эффективных методов интенсивной терапии в лечении недоношенных новорожденных привело к существенному увеличению выживаемости таких детей и, соответственно, росту частоты формирования БЛД в популяции [3, 4].

По мере оптимизации протоколов неонатальной реанимации, включая антенатальную стероидной поддержки в стандарты ведения беременных женщин с угрозой преждевременных родов и постнатального введения сурфактанта недоношенному ребенку для профилактики развития РДС постепенно происходил патоморфоз заболевания, определяющий менее выраженный пневмофиброз, отсутствие эпителиальной метаплазии дыхательных путей и гипертрофии гладких мышц, а также патологическое повреждение крупных альвеол. Клинические и морфологические особенности таких вариантов течения БЛД встречались с начала

2000-х годов все чаще, что позволило в дальнейшем выделить новую форму заболевания [5].

Известно, что в первоначальном варианте формирования БЛД рассматривалось как результат агрессивного воздействия механической ИВЛ и высоких концентраций кислорода во вдыхаемой смеси на относительно зрелые легкие недоношенных детей с гестационным возрастом  $> 32$  недель [1]. Когда выживаемость глубоко недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении увеличилась за счет пренатальной и постнатальной профилактики и использования более щадящих методов респираторной поддержки, выяснилось, что частота возникновения нового варианта течения БЛД обратно пропорциональна гестационному возрасту при рождении и только в некоторых случаях БЛД может быть связана с неадекватной постнатальной терапией, приводящей к формированию классического варианта заболевания. Соответственно, в большинстве случаев новая форма БЛД является следствием нарушения развития легких, при котором недоношенность и ряд других факторов риска, включая генетическую предрасположенность, могут играть ключевую роль [6].

БЛД в основном формируется у детей, рожденных преждевременно, когда их легкие еще переходят от канальцевой к сакулярной стадии развития. Кроме того, недоношенность часто усугубляется внутриутробным инфицированием и проведением реанимационных мероприятий, введением дополнительного кислорода, ИВЛ, а также легочными и системными инфекциями, которые могут привести к задержке сосудистого и альвеолярного развития легких. До конца не ясно, является ли недоношенность основной причиной возникновения БЛД, или есть другие, еще не выявленные факторы, которые способствуют развитию данного заболевания [7].

Несмотря на значительные усилия по минимизации опасных, но часто спасающих жизнь послеродовых вмешательств (таких как кислородотерапия, ИВЛ и глюкокортикоиды), БЛД остается наиболее частой патологией у рожденных преждевременно. Однако, невзирая на тяжелую дисфункцию легких и травмы, связанные с преждевременными родами, у большинства детей с новой формой БЛД в значительной степени восстанавливаются структура и функция легких [7].

Благодаря совершенствованию интенсивной терапии недоношенных новорожденных, а также переходу неонатологов всего мира к новым критериям живорождения и мертворожде-



ния ВОЗ [8], изменилось представление о патогенезе, структурно-морфологических особенностях и вариантах течения БЛД. В настоящее время БЛД формируется прежде всего у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, длительной респираторной поддержкой в неонатальном периоде, низкими оценками по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, кислородозависимостью более 28 суток жизни. БЛД встречается несколько чаще у мальчиков [8]. Важную роль в патогенезе заболевания играет генетическая детерминация [9].

На фоне оптимизации респираторной поддержки у детей с массой тела 501–1500 г при рождении частота формирования БЛД снизилась с 47% до 21%, благодаря отказу от интубации, принятию новых стандартов проведения пульсоксиметрии и раннему переходу на постоянное положительное давление в дыхательных путях (CPAP) [10].

В США частота БЛД уменьшилась в период с 1993 по 2006 г., вероятно, в связи с увеличением использования неинвазивной ИВЛ [11]. С 2005 по 2015 г. распространенность БЛД у недоношенных детей в Вермонте снизилась с 31% до 28% [12]. В последнее десятилетие показатели частоты формирования БЛД в мире варьируют от 13% до 32% [13]. Неонатальные отделения с самыми высокими показателями заболеваемости демонстрируют частоту БЛД не выше 20% [12].

В ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России накоплен большой опыт работы с пациентами с БЛД, включающий определение генетической предикции формирования данного заболевания у недоношенных детей; клинично-инструментальное обследование пациентов с БЛД с использованием современных медицинских технологий; профилактику обострений заболевания моноклональными антителами; терапию больных в периоде обострения БЛД, их реабилитацию, катамнестическое наблюдение и психолого-педагогическую помощь семьям детей с данной патологией. Двадцатилетний опыт клинической и научно-исследовательской работы в области детской пульмонологии позволил нам получить большой объем данных по проблеме БЛД и представить их на суд медицинского сообщества в монографиях [3, 4, 14], клинических рекомендациях<sup>1,2</sup>, статьях [9, 15, 16] и диссертационных работах.

Интересным аспектом изучения формирования, течения и исходов БЛД является определение формы, в которой протекает заболевание. Одной из вероятных причин преобладания новой формы БЛД на современном этапе стал окончательный переход РФ на критерии живорождения и мертворождения ВОЗ в 2012 году [8]. С момента регистрации живорождения у недоношенных детей с массой тела  $\geq 500$  г и гестационным возрастом  $\geq 22$  недели в поле зрения неонатологов и пульмонологов оказались пациенты с незавершенным формированием легочных структур. К ним применим комплекс высокоэффективных пренатальных и постнатальных технологий: прегравидарная подготовка беременных, антенатальная профилактика РДС, реанимационные стратегии, заместительная терапия сурфактантом, малоинвазивная респираторная терапия согласно концепции защиты легких, своевременная маршрутизация больных [8]. Возможность сохранения жизни подобным пациентам вызвала необходимость разработки новых подходов к терапии РДС и способствовала патоморфозу респираторных нарушений у подобных больных. В итоге это привело к преобладанию новой формы БЛД.

**Цель данного ретроспективного исследования:** проанализировать динамику частоты формирования классичес-

кой и новой форм БЛД у детей, госпитализированных в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» за последние 8 лет.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При выполнении работы были изучены и проанализированы данные отечественной и иностранной научной литературы, касающиеся изучения формирования, течения и исходов БЛД.

В настоящем исследовании проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации (выкопировка данных из истории болезни, амбулаторных карт, анализ данных диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук).

Работа проведена на базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей». За период 2012–2019 гг. проанализированы 369 историй болезни детей с новой формой БЛД и 231 история болезни детей с классической формой заболевания.

Математическая обработка материала произведена с использованием статистического пакета IBM SPSS 6.0, Microsoft Office Excel 7.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

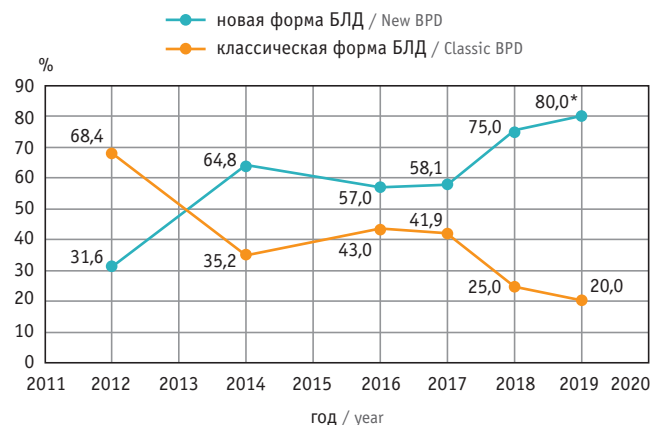
Ретроспективный анализ полученных в 2012–2019 гг. данных свидетельствует о постепенном нарастании числа пациентов с новой формой БЛД среди всех детей с этой патологией (*рис.*). Если в 2012 году отмечалось преобладание классической формы БЛД (156 (68,4%) из 228 детей с верифицированным диагнозом), то в дальнейшем соотношение форм БЛД менялось в сторону преобладания новой формы ( $p < 0,05$ ). Паритетное соотношение (50% классическая форма и 50% новая форма заболевания), по нашим данным, приходится на 2013 год, что соответствует периоду перехода Российской Федерации на критерии живорождения и мертворождения ВОЗ [8].

Рис. Динамика частоты развития классической и новой форм бронхолегочной дисплазии (БЛД), по данным ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

\* Отличие от частоты классической формы БЛД статистически значимо ( $p < 0,05$ )

Fig. Dynamics of the classic and new forms of bronchopulmonary dysplasia (BPD), according to the National Medical Research Centre of Children Health.

\* Statistically significant difference from classic BPD ( $p < 0.05$ )



<sup>1</sup> Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с бронхолегочной дисплазией. М.; 2014. 28 с.

<sup>2</sup> Флуометрия спокойного дыхания у детей первого года жизни (методические рекомендации). М.: Педиатр; 2012. 31 с.

Морфофункциональная незрелость таких детей в сочетании с воздействием на их респираторную систему принципиально новых реанимационных технологий и привели к патоморфозу БЛД и постепенному преобладанию новой формы заболевания в популяции. Так, уже в 2014 г. у 57 (64,8%) из 88 пациентов с БЛД, наблюдавшихся в НИИЦ здоровья детей, верифицирована новая форма заболевания [15]. По нашим данным, этот показатель оставался примерно на том же уровне в 2016 г. — 57% (128 из 225) и в 2017 г. — 58,1% (43 из 74) [16]. К концу 2018 г. он достиг 75% (n = 75 из 100), а в 2019 г. — 80% (n = 80 из 100) [9] (см. рис.).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность катамнестического наблюдения пациентов с БЛД в нашем Центре превышает 20 лет. Проведенные нами многочисленные научные исследования, посвященные данной патологии, позволили нам не только проанализировать особенности течения заболевания, определить варианты его исхода к 3 годам жизни, но и объективно оценить варианты формирования патологического процесса в легких.

Проводилась многолетняя рентгенологическая оценка изменений легочных структур на фоне БЛД, основанная на результатах анализа КТ органов грудной полости по запатентованной балльной шкале, позволившая объективно определить характер и выраженность патологических изменений в легких [9, 17, 18]. Кроме того, оценены в динамике функциональные параметры работы дыхательной системы пациентов, находившихся на ИВЛ в неонатальном

периоде, в том числе недоношенных детей со сформировавшейся БЛД<sup>3</sup> [14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные тенденции формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) у недоношенных детей однозначно указывают на то, что новая форма заболевания уже сейчас является основной. В дальнейшем этот вариант течения заболевания, несомненно, будет преобладать у детей, рожденных преждевременно и получавших адекватную респираторную поддержку в неонатальном периоде. Однако, на наш взгляд, на данном этапе изучения проблемы целесообразно сохранение классической формы БЛД в качестве отдельного варианта, учитывая особенности патогенеза, структурно-морфологических изменений в легких и терапевтических подходов к ведению таких пациентов.

Кроме того, крайне важно определение отдаленных последствий новой формы БЛД, особенно функциональных возможностей респираторного тракта у пациентов старшей возрастной группы с данной формой заболевания в анамнезе. Очевидно, что влияние реанимационных воздействий на незрелые легочные структуры глубоко недоношенных детей может отразиться на ФВД у них в более позднем возрасте.

Таким образом, изучение особенностей течения и отдаленных последствий новой формы БЛД является актуальной проблемой детской пульмонологии в настоящее время и требует пристального внимания в будущем.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Northway W.H. Jr, Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N. Engl. J. Med.* 1967; 276(7): 357–68. DOI: 10.1056/NEJM196702162760701
- Principi N., Di Pietro G.M., Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J. Transl. Med.* 2018; 16(1): 36. DOI: 10.1186/s12967-018-1417-7
- Овсянников Д.Ю., ред. Бронхолегочная дисплазия: от Норвегии до наших дней. М.: Российский университет дружбы народов; 2016. 384 с. [Ovsyannikov D.Yu., ed. *Bronchopulmonary dysplasia: from northway to our times.* M.: People's Friendship University of Russia; 2016. 384 p. (in Russian)]
- Овсянников Д.Ю., Генпе Н.А., Малахов А.Б. и др., ред. Бронхолегочная дисплазия. М.; 2020. 175 с. [Ovsyannikov D.Yu., Geppe N.A., Malakhov A.B. et al., ed. *Bronchopulmonary dysplasia.* M.; 2020. 175 p. (in Russian)]
- Jobe A.H. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr. Opin. Pediatr.* 2011; 23(2): 167–72. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3283423e6b
- Abman S.H., Bancalari E., Jobe A. The evolution of bronchopulmonary dysplasia after 50 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195(4): 421–4. DOI: 10.1164/rccm.201611-2386ED
- Thébaud B., Goss K.N., Laughon M. et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2020; 5(1): 78. DOI: 10.1038/s41572-019-0127-7
- Антонов А.Г., Борисевич О.А., Буркова А.С. и др.; Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н., Широкова В.И., ред. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Методическое письмо Минздравсоцразвития России от 16.12.2011 № 15-0/10/2-11336. М.; 2011. 36 с. [Antonov A.G., Borisovich O.A., Burkova A.S. et al.; Baybarina E.N., Degtyarev D.N., Shirokova V.I., ed. *Intensive care and nursing of newborns with extremely low and very low birth weight. Methodic letter from the Ministry of Health and Social Development of Russia No. 15-0/10/2-11336 dated 16 December 2011.* M.; 2011. 36 p. (in Russian)]
- Пожарищенская В.К., Давыдова И.В., Савостьянов К.В. и др. Клинико-анамнестические и молекулярно-генетические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019; 98(6): 78–85. [Pozharishchenckaya V.K., Davydova I.V., Savostyanov K.V. et al. *Clinical anamnestic and molecular genetic risk factors for the formation of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2019; 98(6): 78–85. (in Russian)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-6-78-85
- Birenbaum H.J., Dentry A., Cirelli J. et al. Reduction in the incidence of chronic lung disease in very low birth weight infants: results of a quality improvement

- in a tertiary level neonatal intensive care unit. *Pediatrics.* 2009; 123(1): 44–50. DOI: 10.1007/s00408-018-0084-z
- Stroustrup A., Trasande L. Epidemiological characteristics and resource use in neonates with bronchopulmonary dysplasia: 1993–2006. *Pediatrics.* 2010; 126(2): 291–7. DOI: 10.1542/peds.2009-3456
- Horbar J.D., Edwards E.M., Greenberg L.T. et al. Variation in performance of neonatal intensive care units in the United States. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(3): e164396. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.4396
- Shah P.S., Lui K., Sjörs G. et al. Neonatal outcomes of very low birth weight and very preterm neonates: an international comparison. *J. Pediatr.* 2016; 177: 144–52.e6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.04.083
- Фурман Е.Г., Овсянников Д.Ю., ред. Функциональная диагностика и респираторная патофизиология бронхолегочной дисплазии: от младенцев до взрослых. М. — Пермь; 2020. 167 с. [Furman E.G., Ovsyannikov D.Yu., ed. *Functional diagnostics and respiratory physiopathology of bronchopulmonary dysplasia: from infants to adults.* M. — Perm; 2020. 167 p. (in Russian)]
- Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Яцык Г.В. и др. Профилактические стратегии на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии. *Педиатрическая фармакология.* 2014; 11(2): 34–8. [Davydova I.V., Namazova-Baranova L.S., Yatsyk G.V. et al. *Preventive strategies in the stages of formation and course of bronchopulmonary dysplasia. Pediatric Pharmacology.* 2014; 11(2): 34–8. (in Russian)]
- Казокова К.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В. и др. Первичный серологический статус и иммунологическая эффективность вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b у детей с бронхолегочной дисплазией: когортное исследование. *Педиатрическая фармакология.* 2018; 15(1): 43–9. [Kazakova K.A., Namazova-Baranova L.S., Davydova I.V. et al. *Primary serological status and immunological efficacy of vaccination against Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b in children with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. Pediatric Pharmacology.* 2018; 15(1): 43–9. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v15.i1.1842
- Цыгина Е.Н., Давыдова И.В., Кустова О.В. и др. Радиологические исследования при бронхолегочной дисплазии. *Медицинская визуализация.* 2008; 2: 116–21. [Tsygina E.N., Davydova I.V., Kustova O.V. et al. *X-ray examinations in bronchopulmonary dysplasia. Medical Imaging.* 2008; 2: 116–21. (in Russian)]
- Давыдова И.В., Аникин А.В., Кустова О.В. и др. Бронхолегочная дисплазия в постсурфактантную эру: результаты объективной оценки течения заболевания. *Вопросы современной педиатрии.* 2015; 14(4): 514–18. [Davydova I.V., Anikin A.V., Kustova O.V. et al. *Bronchopulmonary dysplasia in post-surfactant era: results of an objective assessment of the disease. Current Pediatrics.* 2015; 14(4): 514–18. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1392

Поступила / Received: 12.10.2020

Принята к публикации / Accepted: 23.10.2020

<sup>3</sup> Флуометрия спокойного дыхания у детей первого года жизни...



# Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей

Е.Г. Фурман<sup>1</sup>, А.В. Николенко<sup>1</sup>, Г.В. Кулижников<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Пермь

<sup>2</sup> ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница»; Россия, г. Пермь

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выявить взаимосвязь клинических и лабораторных показателей с неблагоприятным исходом у глубоко недоношенных новорожденных.

**Дизайн:** сравнительное проспективное поперечное исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 38 глубоко недоношенных новорожденных детей. Первая группа — 16 детей с экстремально низкой (ЭНМТ), вторая группа — 15 детей с очень низкой массой тела. В третью группу вошли 7 младенцев с ЭНМТ, которые в последующем умерли. На 1-е, 3-и и 7-е сутки жизни у них изучались общеклинические данные, показатели общего и биохимического анализов крови.

**Результаты.** Обнаружены различия между группами детей по нескольким показателям. В 1-е сутки наблюдалась разница в уровнях гемоглобина ( $H = 6,19$ ,  $p = 0,0453$ ), общего белка ( $H = 7,2198$ ,  $p = 0,027$ ), альбумина ( $H = 7,0028$ ,  $p = 0,03$ ), палочкоядерных нейтрофилов ( $H = 9,2091$ ;  $p = 0,01$ ); на 3-и сутки — в содержании гемоглобина ( $H = 6,864$ ,  $p = 0,0323$ ), гематокрита ( $H = 6,4395$ ,  $p = 0,04$ ) и лактата ( $H = 8,1527$ ,  $p = 0,017$ ) и в количестве эритроцитов ( $H = 6,7644$ ,  $p = 0,034$ ), лейкоцитов ( $H = 6,24$ ,  $p = 0,0442$ ), сегментоядерных нейтрофилов ( $H = 6,157$ ,  $p = 0,046$ ). На 7-е сутки в группах значимо различались количество лейкоцитов ( $H = 8,6595$ ,  $p = 0,0132$ ) и сегментоядерных нейтрофилов ( $H = 10,7165$ ,  $p = 0,0047$ ), уровни общего белка ( $H = 8,809$ ,  $p = 0,0122$ ), креатинина ( $H = 8,4861$ ,  $p = 0,0144$ ) и лактата ( $H = 7,6604$ ,  $p = 0,0217$ ). У младенцев третьей группы с первых суток жизни чаще наблюдались более низкие концентрации гемоглобина, общего белка и альбумина в крови.

**Заключение.** На фоне тяжелого инфекционного процесса общеклинические и лабораторные показатели воспалительного процесса у глубоко недоношенных детей в критическом состоянии могут оставаться в пределах нормы. Врожденные гипопропротеинемия, гипоальбуминемия и анемия являются наиболее перспективными маркерами неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей с ЭНМТ при рождении.

**Ключевые слова:** глубоко недоношенные новорожденные, эритроциты, гемоглобин, анемия, гипопропротеинемия.

**Вклад авторов:** Фурман Е.Г. — разработка гипотезы, дизайна исследования, написание статьи, утверждение рукописи для публикации; Николенко А.В. — разработка схемы анализа летальных случаев, написание статьи; Кулижников Г.В. — отбор пациентов в исследование, интерпретация результатов обследования, создание электронной базы данных и статистическая обработка, написание статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Источник финансирования:** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90115.

**Для цитирования:** Фурман Е.Г., Николенко А.В., Кулижников Г.В. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 10–15. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-10-15



## Clinical and Laboratory Predictors of Unfavourable Outcome in Extremely Premature Infants

E.G. Furman<sup>1</sup>, A.V. Nikolenko<sup>1</sup>, G.V. Kulizhnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Perm State Medical University named after Academician E.A. Vagner of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26 Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation 614990

<sup>2</sup> Perm Regional Clinical Hospital; 85 Pushkin Str., Perm, Russian Federation 614990

## ABSTRACT

**Study Objective:** to find out the relation between clinical and laboratory values and unfavourable outcomes in extremely premature infants.

**Study Design:** prospective comparative cross-sectional study.

Фурман Евгений Григорьевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, проректор по науке, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 7373-9210. <https://orcid.org/0000-0002-1751-5532>. E-mail: furman1@yandex.ru

Николенко Андрей Валентинович — к. м. н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 5239-1390. <https://orcid.org/0000-0002-1100-1901>. E-mail: avn72@mail.ru

Кулижников Григорий Викторович (автор для переписки) — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей ГБЗ ПК ПМКБ. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Пушкина, д. 85. eLIBRARY.RU SPIN: 8207-2596. <https://orcid.org/0000-0001-7556-6779>. E-mail: kulizhnikov\_gr@mail.ru



**Materials and Methods.** We examined 38 extremely premature infants. First group is 16 infants with extremely low body weight (ELBW); second group is 15 infants with very low body weight. Third group is 7 infants with ELBW who died later on. All infants had their clinical tests, complete and biochemical blood assays on day 1, day 3, and day 7 after birth.

**Study Results.** Differences were found among infants in a number of parameters. On day 1, differences were recorded in Hb (H = 6.19, p = 0.0453), total protein (H = 7.2198, p = 0.027), albumin (H = 7.0028, p = 0.03), banded neutrophils (H = 9.2091; p = 0.01); on day 3 — in Hb (H = 6.864, p = 0.0323), hematocrit (H = 6.4395, p = 0.04), lactate (H = 8.1527, p = 0.017), RBC (H = 6.7644, p = 0.034), WBC (H = 6.24, p = 0.0442), segmented neutrophils (H = 6.157, p = 0.046). On day 7, there were significant differences in WBC (H = 8.6595, p = 0.0132) and segmented neutrophils (H = 10.7165, p = 0.0047), total protein (H = 8.009, p = 0.0122), creatinine (H = 8.4861, p = 0.0144), and lactate (H = 7.6604, p = 0.0217). Infants in the third group had lower Hb, total protein and albumin levels from the very first days of their life.

**Conclusion.** Associated with severe infection, clinical and laboratory parameters of an inflammation in extremely premature infants can remain normal. Congenital hypoproteinemia, hypoalbuminemia and anaemia are the most promising predictors of unfavourable outcome in extremely premature infants with ELBW at birth.

**Keywords:** extremely premature infants, RBC, Hb, anaemia, hypoproteinemia.

**Contributions:** Furman, E.G. — hypothesis development, study design, text of the article, approval of the manuscript for publication; Nikolenko, A.V. — development of an outline for deaths analysis, text of the article; Kulizhnikov, G.V. — patient selection, results interpretation, electronic database and statistical processing, text of the article.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**Source of funding:** The study is sponsored by the Russian Foundation for Basic Research within the scope of scientific project No. 19-315-90115.

**For citation:** Furman E.G., Nikolenko A.V., Kulizhnikov G.V. Clinical and Laboratory Predictors of Unfavourable Outcome in Extremely Premature Infants. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 10–15. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-10-15

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на быстрый прогресс в данной области медицины, до сих пор сохраняется потребность в ранней верификации развития критического состояния у глубоко недоношенных детей. В научных работах продолжается поиск новых инфекционно-воспалительных маркеров, которые могли бы позволить своевременно определять тяжесть состояния и выявлять развитие полиорганной недостаточности у недоношенных новорожденных детей [1]. Однако исследований, изучающих инфекционно-воспалительные маркеры у глубоко недоношенных детей, крайне мало.

Принято считать, что глубоко недоношенные дети — те, у которых масса тела при рождении менее 1500 г [2]. Процесс лечения глубоко недоношенных детей значительно осложняется тем, что у них очень быстро развивается недостаточность систем организма в ответ на инфекционно-воспалительный процесс. Полиорганная недостаточность обусловлена значительной морфологической незрелостью органов. В частности, у глубоко недоношенных детей при рождении наблюдается выраженная незрелость легких, обусловленная дефицитом сурфактанта, в связи с чем возникает диффузное ателектазирование легких, нарушается кровоснабжение легочных структур, нарастает гипоксия тканей, происходит экссудация белка в интерстициальную легочную ткань, в результате чего развивается вентиляционно-перфузионная недостаточность, которая активирует другие патологические процессы [3].

Вследствие выраженной морфофункциональной незрелости всех органов глубоко недоношенные дети плохо адаптируются к внеутробному существованию, чем и обусловлено частое и быстрое развитие у них критических состояний. В научных работах описана прямая связь неблагоприятных исходов у глубоко недоношенных детей с критическими состояниями раннего неонатального периода [4].

Следует обратить внимание на то, что в настоящее время не предложен универсальный комплекс маркеров, позволяющих своевременно диагностировать развитие критических состояний, а следовательно, и предотвращать неблагоприятные исходы на ранних стадиях патологического процесса у глубоко недоношенных детей.

**Цель исследования:** выявить взаимосвязь клинических и лабораторных показателей с неблагоприятным исходом у глубоко недоношенных новорожденных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С письменного согласия родителей (законных представителей) в исследовании участвовали 38 глубоко недоношенных новорожденных детей. Исследование проводилось на базе Пермской краевой клинической больницы в перинатальном центре, в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей. Все дети поступили с диагнозом респираторного дистресс-синдрома.

Критерии включения в исследование:

- 1) инфекционно-воспалительный процесс;
- 2) экстремально низкая (ЭНМТ) и очень низкая масса тела (ОНМТ) при рождении.

Критерии исключения:

- 1) задержка внутриутробного развития тяжелой степени;
- 2) внутрижелудочковые кровоизлияния III степени;
- 3) гемолитическая болезнь новорожденных;
- 4) критические врожденные пороки сердца: врожденные пороки сердца, сопровождающиеся развитием критического состояния, которое требует экстренной медицинской помощи (оперативного лечения или введения простагландинов), при отсутствии необходимой помощи ребенок гибнет в первые недели жизни [5];
- 5) очевидные хромосомные аномалии;
- 6) синдром аспирации мекония.

Пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошли 16 детей с ЭНМТ, во вторую — 15 детей с ОНМТ, а в третью группу — 7 новорожденных, которые в последующем умерли. Необходимо отметить, что все умершие дети были с ЭНМТ, а непосредственной причиной смерти стала врожденная пневмония.

Данные, полученные при сравнении срока гестации и массы тела детей при рождении, представлены в *таблице 1*.

В исследовании учитывались данные анамнеза: срок гестации, масса тела при рождении, данные шкалы Апгар, оценка по шкале Сильвермана, потребность в введении сурфактантов.

В 1-е, 3-и и 7-е сутки жизни у детей фиксировались потребность в инотропной поддержке, в инвазивной и неинвазивной вентиляции, тяжесть состояния по шкале Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (NEOMOD). Проводили общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, эозинофилы, миелоциты; юные, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, тромбоциты, индекс

Сроки гестации и масса при рождении исследуемых детей, Me (xJ–xK)  
(95%-ный доверительный интервал)

Gestational age and birth weight of study infants, Me (xJ–xK) (95% confidence interval)

Показатели / Parameter	Первая группа / Group 1	Вторая группа / Group 2	Третья группа / Group 3	H	P
Срок гестации, недели / Gestational age, weeks	26 (26–27)	28 (27–30)*	25 (24–27)**	16,98	0,0002
Масса при рождении, г / Birth weight, g	920 (800–990)	1280 (1150–1400)	790 (650–990)**	27,66	0,000

Примечания.

- Здесь и далее отмеченные в таблицах значения P приведены для различий между всеми тремя группами.
- Здесь и далее в таблицах: (\*) — отличия от первой группы статистически значимы по U-критерию Манна — Уитни ( $p < 0,05$ ); (\*\*) — отличия от второй группы статистически значимы по U-критерию Манна — Уитни ( $p < 0,05$ ).

Notes.

- P values in tables are given for differences between all three groups.
- In tables: (\*) — statistically significant difference vs. group I (Mann-Whitney U-test) ( $p < 0.05$ ); (\*\*) statistically significant difference vs. group II (Mann-Whitney U-test) ( $p < 0.05$ ).

ядерного сдвига нейтрофилов). Измеряли также биохимические показатели крови (уровни общего белка и альбумина, глюкозы, мочевины, крatinина, билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, СРБ, калия, натрия, кальция, лактата; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по модифицированной формуле Шварца:  $СКФ (мл/мин/1,73 м^2) = 0,33 \times \text{рост} (см)/\text{креатинин сыворотки} (мг\%) [6]$ ).

Амплитуду колебаний кожной температуры в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах регуляции микроциркуляции определяли методом вейвлет-анализа в условиях тепловой пробы.

В связи с высоким риском развития анемии биохимическое исследование крови проводилось только в 1-е и 7-е сутки жизни, однако содержание лактата измеряли на 1-е, 3-и и 7-е сутки при исследовании кислотно-щелочного равновесия организма.

Для изучения дисфункции микрососудов применялся метод, основанный на вейвлет-анализе низкоамплитудных изменений температуры кожи вследствие изменения тонуса микрососудов кожи. С этой целью использовался прибор «Микротест» (РУ № ФСР 2012/14175). С помощью указанной методики можно изучить интенсивность кровотока микрососудов кожи по амплитудам колебания кожной температуры ( $\times 103$ , °C).

Благодаря частотному анализу полученные результаты делятся на следующие диапазоны колебаний: эндотелиальный (0,0095–0,02 Гц), нейрогенный (0,021–0,05 Гц) и миогенный (0,051–0,14 Гц).

Данное сравнительное проспективное поперечное исследование согласовано с этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи встроенного пакета анализа программы Excel 2016 MSO, авторского пакета прикладных электронных таблиц Stat 2015 (Шелудько В.С., 2001–2016). Отдельные расчеты проводились в программе MedCalc 15.8 Portable [7].

Для анализа количественных признаков при отклонении от нормального распределения применялись медиана (Me) и квартили (Q1, Q3). При оценке статистической значимости различий ( $p$ ) в условиях отсутствия нормального распределения для проверки равенства медиан нескольких выборок использовались H-критерий Краскела — Уоллиса (H), U-критерий Манна — Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении показателей красной крови в общем анализе крови (табл. 2) выявлено, что пациенты третьей группы значимо отличались от участников первой и второй групп по уровням гемоглобина на 1-е и 3-и сутки и по количеству эритроцитов на 3-и сутки, однако к 7-м суткам показатели красной крови статистических различий не имели.

У детей с последующим летальным исходом наблюдались более низкие показатели гемоглобина в 1-е ( $H = 6,1908$ ;  $p = 0,0453$ ) в 3-и ( $H = 6,864$ ;  $p = 0,0323$ ) сутки жизни (для отличия

Сравнительный анализ показателей красной крови в исследуемых группах, Me (xJ–xK)  
(95%-ный доверительный интервал)

RBC comparison in test groups, Me (xJ–xK) (95% confidence interval)

Показатели / Parameter	Первая группа / Group 1	Вторая группа / Group 2	Третья группа / Group 3	H	P
Количество эритроцитов на 3-и сутки, $10^{12}/л$ / RBC on day 3, $10^{12}/L$	4,61 (4,00–4,87)	4,68 (4,01–5,11)	3,70 (1,62–5,06)*, **	6,7644	0,0340
Уровень гемоглобина в 1-е сутки, г/л / Hb on day 1, g/L	151,5 (144–160)	159 (142–173)	138 (93–152)*, **	6,1908	0,0453
Уровень гемоглобина на 3-и сутки, г/л / Hb on day 3, g/L	160 (154–179)	177 (147–194)	134 (59–174)*, **	6,8640	0,0323
Гематокрит на 3-и сутки / Hematocrit on day 3, %	49,45 (47,8–52,1)	52,3 (45,5–58,7)	41,2 (18,9–52,5)*, **	6,4395	0,04

от первой группы  $U = 24,5$ ;  $p = 0,0353$  и  $U = 26,0$ ;  $p = 0,04502$  соответственно; для отличия от второй группы  $U = 20,5$ ;  $p = 0,0241$  и  $U = 16,0$ ;  $p = 0,0101$ ). На 3-и сутки жизни в третьей группе отмечены наиболее низкие количество эритроцитов в крови ( $N = 6,7644$ ;  $p = 0,034$ ) (для отличия от первой группы  $U = 22,0$ ;  $p = 0,0231$ ; для отличия от второй  $U = 18,5$ ;  $p = 0,0165$ ), а также гематокрит ( $N = 6,4395$ ;  $p = 0,04$ ) (для отличия от первой группы  $U = 25,5$ ;  $p = 0,0416$ ; для отличия от второй  $U = 19,5$ ;  $p = 0,0200$ ).

По показателям красной крови первая и вторая группа значимо не различались.

При сравнении количества лейкоцитов обнаружены различия между группами на 3-и ( $N = 6,24$ ;  $p = 0,0442$ ) и 7-е ( $N = 8,6595$ ;  $p = 0,0132$ ) сутки жизни (табл. 3), а в 1-е сутки полученные значения значимо не различались. В первой группе на 3-и сутки жизни отмечался более выраженный лейкоцитоз, чем во второй ( $U = 59,0$ ;  $p = 0,0158$ ), у детей с летальным исходом значимого отличия от первой и второй групп не было.

На 7-е сутки наибольшее количество лейкоцитов было в третьей группе. При попарном сравнении различались показатели лейкоцитов в первой и второй ( $U = 68,5$ ;  $p = 0,0418$ ), во второй и третьей группах ( $U = 6$ ;  $p = 0,006$ ).

В 1-е сутки участники исследуемых групп различались по количеству палочкоядерных нейтрофилов ( $N = 9,2091$ ;

$p = 0,01$ ), однако при парном сравнении существенные различия зафиксированы между первой и второй ( $U = 57,5$ ;  $p = 0,0135$ ), второй и третьей ( $U = 2,65$ ;  $p = 0,015$ ) группами, а сравнение первой и третьей групп значимой разницы не выявило ( $U = 42$ ;  $p = 0,35$ ).

На 3-и сутки группы отличались друг от друга и по количеству сегментоядерных нейтрофилов ( $N = 6,157$ ;  $p = 0,046$ ). При этом попарное сравнение с помощью U-критерия Манна — Уитни показало значимое отличие первой группы от третьей ( $U = 19,5$ ;  $p = 0,0147$ ) и второй от третьей ( $U = 24,5$ ;  $p = 0,0148$ ).

На 7-е сутки найдены значительные различия между группами по числу сегментоядерных нейтрофилов ( $N = 10,7165$ ;  $p = 0,0047$ ) и лимфоцитов ( $N = 14,3816$ ;  $p = 0,0008$ ). Первая и вторая группы, вторая и третья группы значимо отличались по количеству сегментоядерных нейтрофилов ( $U = 60$ ;  $p = 0,0177$  и  $U = 5,5$ ;  $p = 0,0052$ ) и лимфоцитов ( $U = 46$ ;  $p = 0,0034$  и  $U = 4$ ;  $p = 0,0035$ ), а между первой и третьей группами существенной была только разница в числе лимфоцитов ( $U = 15,5$ ;  $p = 0,0431$ ).

Среди биохимических показателей статистически значимые различия между группами обнаружены в содержании общего белка, креатинина, лактата (табл. 4). В 1-е сутки в сравниваемых группах наблюдалось отличие по уровням общего белка ( $N = 7,2198$ ,  $p = 0,0271$ ) и альбумина ( $N = 7,0028$ ,

Таблица 3 / Table 3

**Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула в исследуемых группах, Me (xJ-xK) (95%-ный доверительный интервал)**  
**WBC count and differential panel in test groups, Me (xJ-xK) (95% confidence interval)**

Показатели / Parameter	Первая группа / Group 1	Вторая группа / Group 2	Третья группа / Group 3	N	P
Количество лейкоцитов на 3-и сутки, $\times 10^9/\text{л}$ / WBC on day 3, $\times 10^9/\text{L}$	38,05 (15,9–45,0)	13,8 (11,6–26,3)*	19 (12,7–115,9)	6,2401	0,0442
Количество лейкоцитов на 7-е сутки, $\times 10^9/\text{л}$ / WBC on day 7, $\times 10^9/\text{L}$	21,5 (12,9–24,4)	12,5 (9,9–19,3)*	25,8 (18,7–67,4)**	8,6595	0,0132
Количество палочкоядерных нейтрофилов в 1-е сутки / Banded neutrophils on day 1, %	7,5 (2–12)	2 (1–6)*	6 (3–22)**	9,2091	0,01
Количество сегментоядерных нейтрофилов на 3-и сутки / Segmented neutrophils on day 3, %	57 (44–65)	52 (38–64)	35 (27–54)*, **	6,1571	0,0460
Количество сегментоядерных нейтрофилов на 7-е сутки / Segmented neutrophils on day 7, %	45,5 (38–56)	26 (21–41)*	60 (41–80)**	10,7165	0,0047
Количество лимфоцитов на 7-е сутки / Lymphocytes on day 7, %	32,5 (25–40)	50 (34–55)*	14 (9–40)*, **	14,3816	0,0008

Таблица 4 / Table 4

**Биохимические показатели в исследуемых группах, Me (xJ-xK) (95%-ный доверительный интервал)**  
**Biochemical values in test groups, Me (xJ-xK) (95% confidence interval)**

Показатели / Parameter	Первая группа / Group 1	Вторая группа / Group 2	Третья группа / Group 3	N	P
Общий белок в 1-е сутки, г/л / Total protein on day 1, g/L	34,5 (34–38)	37 (36–38)	33 (22–36)*, **	7,2198	0,0271
Альбумин в 1-е сутки, г/л / Albumin on day 1, g/L	26 (24,5–28)	28 (26–30)	23,9 (15–26,5)**	7,0028	0,0302
Общий белок на 7-е сутки, г/л / Total protein on day 7, g/L	41 (39–43)	44 (40–48)*	33 (31–41)*, **	8,8089	0,0122
Креатинин на 7-е сутки, мкмоль/л / Creatinine on day 7, $\mu\text{mol/L}$	38 (32–57)	60 (36–67)	14 (6,1–19)**	8,4861	0,0144
Лактат на 3-и сутки, мкмоль/л / Lactate on day 3, $\mu\text{mol/L}$	0,55 (0,42–1,58)	0,98 (0,56–1,36)*	2,17 (1,25–5,08)**	8,1527	0,017
Лактат на 7-е сутки, мкмоль/л / Lactate on day 7, $\mu\text{mol/L}$	0,54 (0,20–2,24)	0,90 (0,64–1,24)	1,32 (1,02–3,97)*, **	7,6604	0,0217



$p = 0,0302$ ). У пациентов с летальным исходом эти показатели были самыми низкими. Найдены также значительные различия при попарном сравнении второй и третьей группы ( $U = 15,5$ ;  $p = 0,0124$ ), первой и третьей группы ( $U = 23,5$ ;  $p = 0,0299$ ) по количеству белка в крови.

На 7-е сутки группы различались по содержанию общего белка ( $H = 8,809$ ,  $p = 0,0122$ ) и креатинина ( $H = 8,4861$ ,  $p = 0,0144$ ). При попарном сравнении первая и вторая группы существенно не отличались друг от друга, вторая и третья группы различались по уровню общего белка ( $U = 6,5$ ;  $p = 0,0068$ ) и креатинина ( $U = 7,5$ ;  $p = 0,0109$ ), а первая и третья группы — только по уровню общего белка ( $U = 12$ ;  $p = 0,026$ ).

По количеству лактата значительные различия имели место на 3-и ( $H = 8,1527$ ,  $p = 0,017$ ) и 7-е ( $H = 7,6604$ ,  $p = 0,0217$ ) сутки. Наиболее высокие показатели наблюдались в группе пациентов с летальным исходом. При попарном сравнении статистически значимая разница обнаружена между первой и третьей группой (на 3-и сутки:  $U = 2,0$ ;  $p = 0,0118$ ; на 7-е сутки:  $U = 3,0$ ;  $p = 0,0376$ ) и между второй и третьей (на 3-и сутки:  $U = 4$ ;  $p = 0,0192$ ; на 7-е сутки:  $U = 2,0$ ;  $p = 0,0233$ ). Группы с ОНМТ и ЭНМТ по количеству лактата значимо не отличались.

В ходе анализа общеклинических данных существенные различия зафиксированы только в тяжести состояния по шкале NEOMOD в 1-е ( $U = 8,769$ ;  $p = 0,0125$ ), 3-и ( $U = 13,348$ ;  $p = 0,0013$ ) и 7-е ( $U = 13,6425$ ;  $p = 0,0011$ ) сутки.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-е сутки новорожденные с ЭНМТ, ОНМТ и дети с ЭНМТ, которые впоследствии умерли, существенно не различались по сроку гестации, весу при рождении, данным шкалы Апгар, оценке по шкале Сильвермана, потребности во введении сурфактантов, в инотропной поддержке, в инвазивной и неинвазивной вентиляции. Однако при анализе показателей красной крови в 1-е сутки жизни нами обнаружены более низкие показатели гемоглобина в третьей группе.

У наших пациентов не было тяжелой анемии, требующей проведения гемотрансфузии в 1-е сутки жизни. Но выявлено, что склонность к анемии при рождении может быть рассмотрена как один из прогностических маркеров летальности.

Неонатальная анемия многократно становилась объектом исследования. Известно, что в связи со сниженной продукцией эритропоэтина и быстрым увеличением объема циркулирующей крови на фоне увеличения массы тела и активного роста у глубоко недоношенных детей происходит отставание продукции эритроцитов от нарастающей потребности в них [8]. Вследствие влияния неблагоприятных факторов антенатального периода на плод происходят повреждение эритроцитов с последующим гемолизом и истощение адаптационных резервов организма [9].

Короткое время жизни эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин, повреждение эритроцитов неблагоприятными факторами приводят к развитию анемии [10].

Наблюдаемое нами низкое количество эритроцитов у пациентов с летальным исходом и отсутствие различия между детьми с ЭНМТ и ОНМТ может быть обусловлено истощением адаптационной системы плода под влиянием антенатальных факторов, в частности инфекции. Следовательно, у глубоко недоношенных детей анемия на момент рождения без явных признаков кровопотери может косвенно указывать на тяжесть течения инфекционного процесса.

Дети с летальным исходом статистически значимо отличались от выживших детей с ЭНМТ по количеству лейкоцитов только на 3-и и 7-е сутки. Это позволяет предположить,

что причина летального исхода у детей с ЭНМТ кроется в особенностях системы адаптации и иммунного ответа.

При сравнении числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы в общем анализе крови в 1-е сутки жизни нами обнаружено различие только в количестве палочкоядерных нейтрофилов. Палочкоядерных нейтрофилов у детей с ЭНМТ значительно больше, чем у младенцев с ОНМТ при рождении. Вероятнее всего, это стрессовая реакция костного мозга детей с ЭНМТ на преждевременные роды.

На 3-и сутки количество лейкоцитов значимо увеличилось в первой группе (до  $38,05 (15,9-45,0) \times 10^9/л$ ), а у детей третьей группы лейкоцитоз и лейкопения не наблюдались ( $19 (12,7-115,9) \times 10^9/л$ ).

Известно, что иммунный ответ на врожденную инфекцию состоит из двух фаз: SIRS (systemic inflammatory response syndrome — синдром системного воспалительного ответа) и CARS (compensatory antiinflammatory response syndrome — компенсаторный противовоспалительный ответ). Первая фаза (SIRS) ассоциируется с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов в кровотоке. Вторая фаза (CARS) характеризуется секрецией противовоспалительных цитокинов [11]. Отсутствие выраженных воспалительных изменений в общем анализе крови на 3-и сутки у детей с летальным исходом на фоне нарастающего уровня лактата в крови может быть обусловлено выраженным влиянием CARS.

Выраженность иммуносупрессии при врожденной инфекции в современных работах рассматривается как один из важнейших факторов летальности у новорожденных в ранний неонатальный период [12]. Чрезмерная активация противовоспалительного ответа у детей с врожденной инфекцией является одной из главных причин, приводящих к генерализации инфекции [13]. Нарастание лейкоцитоза и нейтрофилии на 7-е сутки у детей с летальным исходом, возможно, обусловлено прогрессированием инфекционных процессов.

Между исследуемыми группами обнаружена статистически значимая разница в содержании общего белка и альбумина в 1-е сутки жизни. Наиболее низкое количество общего белка ( $U = 39$ ;  $p = 0,01$ ) и альбумина ( $U = 41,5$ ;  $p = 0,04$ ) отмечалось у новорожденных с летальным исходом, что также может свидетельствовать о влиянии неблагоприятных антенатальных факторов на плод.

Прогностическое значение гипопроотеинемии и гипоальбуминемии в 1-е сутки жизни в отношении неблагоприятного исхода неоднократно подтверждалось в современных исследованиях [14–16]. Выявить причину снижения уровня белка в крови проблематично, однако известно, что тяжелая врожденная инфекция приводит к гипопроотеинемии и гипоальбуминемии [17].

Наше исследование подтверждает необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи и влияния концентраций белка и альбумина в плазме крови в 1-е сутки жизни на другие инфекционные показатели у глубоко недоношенных новорожденных.

Значимо более низкое содержание креатинина у детей с ЭНМТ, особенно в группе детей с ЭНМТ с летальным исходом, на 7-е сутки может быть объяснено высокой потребностью и недостаточной дотацией протеина. Необходимо отметить, что все дети получали энтеральное и парентеральное питание согласно принятым действующим протоколам энтерального и парентерального питания в РФ.

В своей работе В.А. Анзоров и С.В. Морякина (2017) обнаружили статистически значимую взаимосвязь низкого уровня креатинина с низкой концентрацией белка в крови [18]. Одной

из возможных причин развития гипопроотеинемии на фоне адекватной дотации белка может стать дисфункция ЖКТ, вследствие которой снижается поступление протеинов из ЖКТ.

Однако увеличение белковой нагрузки способно негативно повлиять на работу незрелых почек [19]. Повреждение и дисфункция почек, сопровождающиеся протеинурией, — частое проявление полиорганной недостаточности вследствие чрезмерной активации SIRS, однако показатели СКФ и электролитов в сравниваемых группах значительно не отличались.

В нашей работе не удалось выявить существенную разницу в регуляции микроциркуляции посредством изучения колебания кожной температуры в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах методом вейвлет-анализа. Возможно, диагностическую ценность данная методика имеет у здоровых и более зрелых детей [20], и это связано с незрелостью системы терморегуляции на всех регуляторных уровнях организма.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schwarz J., Scheckenbach V., Kugel H. et al. Granulocytic myeloid-derived suppressor cells (GR-MDSC) accumulate in cord blood of preterm infants and remain elevated during the neonatal period. *Clin. Experim. Immunol.* 2018; 191(3): 328–37. DOI: 10.1111/cei.13059
- Lakman I.A., Maksimenko Z.V., Shangareeva R.Kh. et al. Statistical models of economic burden: a case study in medicine. *Int. J. Economics, Business Administration.* 2019; 7(2): 63–73. DOI: 10.35808/ijeba/371
- Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Котик И.Е. и др. Клинико-рентгенологические особенности синдрома дыхательных расстройств и пневмоний у глубоко недоношенных детей. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2003; 2(5–6): 16–20. [Volodin N.N., Degtyarev D.N., Kotik I.E. et al. Clinical and x-ray features of respiratory distress syndrome and pneumonias in extremely premature infants. *Gynaecology, Obstetrics and Perinatal Medicine.* 2003; 2(5–6): 16–20. (in Russian)]
- Зайцева М.Л., Узунова А.Н. Особенности изменения основных антропометрических данных у детей, родившихся недоношенными. *Педиатрический вестник Южного Урала.* 2015; 1: 59–66. [Zaitseva M.L., Uzunova A.N. Features of major changes anthropometric data in children born preterm. *Paediatric Bulletin of South Urals.* 2015; 1: 59–66. (in Russian)]
- Миролюбов Л.М. Казанский вариант классификации врожденных пороков сердца Джона Кирклинда. *Медицинский альманах.* 2019; 5–6(61): 87–90. [Mirolyubov L.M. Kazan version of the classification of congenital heart defects of John Kirkland. *Medical Almanac.* 2019; 5–6(61): 87–90. (in Russian)]. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-5-87-90
- Даминова М.А., Сафина А.И., Сатрутдинов М.А. и др. Морфофункциональные особенности органов мочевой системы у детей, родившихся недоношенными и маловесными. *Вестник современной клинической медицины.* 2013; 6(2): 79–86. [Daminova M.A., Safina A.I., Satrutdinov M.A. et al. Morphofunctional features urinary tract in children born premature and underweight. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2013; 6(2): 79–86. (in Russian)]
- Шелудько В.С., Девяткова Г.И. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ). *Методические рекомендации.* Пермь; 2016. 80 с. [Sheludko V.S., Devyatkova G.I. Theoretical bases of medical statistics (statistical methods of processing and analysis of scientific and research materials). *Methodic recommendations.* Perm; 2016. 80 p. (in Russian)]
- Пилипенко Ю.Н., Дмитриев А.В., Демиков В.Г. и др. Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике тяжелой анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. *Вопросы современной педиатрии.* 2009; 8: 2. [Pilipenko Yu.N., Dmitriev A.V., Demikhov V.G. et al. Use of recombinant human erythropoietin in prevention of severe anaemia in premature infants with low and extremely low birth weight. *Current Pediatrics.* 2009; 8: 2. (in Russian)]
- Матейкович П.А. Резистентность и повреждение эритроцитов. *Актуальные проблемы современной науки.* 2016; 9–13.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне тяжелого инфекционного процесса общеклинические и лабораторные маркеры системного воспалительного ответа у глубоко недоношенных детей в критическом состоянии могут оставаться в пределах нормы за счет чрезмерной активации противовоспалительных цитокинов. Врожденные гипопроотеинемия, гипоальбуминемия и анемия являются наиболее перспективными маркерами неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении.

Гипокреатининемия совместно с гипопроотеинемией может свидетельствовать о белковой недостаточности, вызванной дисфункцией ЖКТ.

Амплитуды изменения кожной температуры в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах регуляции микроциркуляции малоинформативны у глубоко недоношенных детей.

[Mateykovich P.A. Resistance and RBC damage. *Current Problems of Modern Science.* 2016; 9–13. (in Russian)]

- Потапова В.Е., Лысенко И.М. Современное представление об этиологии и патогенезе анемий у недоношенных детей. *Охрана материнства и детства.* 2018; 1(31): 23–30. [Potapova V.E., Lysenko I.M. Modern idea of the etiology and pathogenesis of anemia in preterm children. *Mother and Child Welfare.* 2018; 1(31): 23–30. (in Russian)]
- Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(2): 138–50. DOI: 10.1056/NEJMra021333
- Feng T., Liao X., Yang X. et al. A shift toward inhibitory receptors and impaired effector functions on NK cells contribute to immunosuppression during sepsis. *J. Leukoc. Biol.* 2020; 107(1): 57–67. DOI: 10.1002/JLB.4A0818-313RR
- Khaertynov K.S., Boichuk S.V., Khaiboullina S.F. et al. Comparative assessment of cytokine pattern in early and late onset of neonatal sepsis. *J. Immunol. Res.* 2017; 2017: 8601063. DOI: 10.1155/2017/8601063
- Chen S., Wang X.Q., Hu X.Y. et al. Meconium-stained amniotic fluid as a risk factor for necrotizing enterocolitis in very low-birth weight preterm infants: a retrospective cohort study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2019; 1–6. DOI: 10.1080/14767058.2019.1597045
- Bonsante F., Ramful D., Samperiz S. et al. Low plasma protein levels at birth are associated with poor cardiovascular adaptation and serious adverse outcome in infants with gestational age. *Neonatology.* 2017; 112(2): 114–21. DOI: 10.1159/000468916
- Abdelaal M.A., Donia A., Kamel Elsayeh A.A. Correlation between serum albumin levels and neonatal sepsis in preterm infants. *Al-Azhar J. Pediatrics.* 2019; 22(43): 1–20.
- Yang C., Liu Z., Tian M. et al. Relationship between serum albumin levels and infections in newborn late preterm infants. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 92–8. DOI: 10.12659/msm.895435
- Морякина С.В., Анзоров В.А. Уровень общего белка и продуктов его распада в процессе адаптации студенток к учебе. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2017; 4–1(58): 6–8. [Morjakina S.V., Anzorov V.A. Total protein level and products of its decomposition in the process of adaptation of students to learning. *Int. Res. J.* 2017; 4–1(58): 6–8. (in Russian)]. DOI: 10.23670/IRJ.2017.58.066
- Чугунова О.Л., Думова С.В., Фоктова А.С. и др. Критерии ранней диагностики острого почечного повреждения у глубоко недоношенных новорожденных и возможности терапевтической коррекции. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2015; 94(3): 8–12. [Chugunova O.L., Dumova S.V., Foktova A.S. et al. Criteria for the early diagnosis of acute kidney injury in very preterm infants and therapeutic correction possibilities. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2015; 94(3): 8–12. (in Russian)]
- Фурман Е.Г., Николенко А.В., Кулижников Г.В. Взаимосвязь тяжести состояния глубоко недоношенных новорожденных на третьи сутки жизни с клиническими и лабораторными показателями. *Пермский медицинский журнал.* 2019; 36(6): 12–18. [Furman E.G., Nikolenko A.V., Kulizhnikov G.V. Correlation between severity of health status in extremely premature newborns on third day of life and clinicolaboratory indices. *Perm Med. J.* 2019; 36(6): 12–18. (in Russian)]. DOI: 10.17816/pmj36612-18

Поступила / Received: 16.07.2020

Принята к публикации / Accepted: 02.09.2020



## Ключевые аспекты псориаза у детей

Е.В. Дворянкова<sup>1</sup>, З.А. Невозинская<sup>2</sup>, О.В. Ваал<sup>2</sup>, М.И. Дениева<sup>3</sup>, И.М. Корсунская<sup>1</sup>, С.Н. Чебышева<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ГБУ «Республиканский кожно-венерологический диспансер»; Россия, г. Грозный

<sup>4</sup> ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

### РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** осветить современные данные о псориазе для практикующих педиатров.

**Основные положения.** В работе приводятся актуальные эпидемиологические данные по распространенности псориаза у детей, на долю раннего дебюта псориаза приходится около 70% случаев. Среди факторов риска развития заболевания необходимо отметить генетические факторы, изменения в иммунной системе, инфекционные агенты, но также у детей в качестве триггера заболевания часто выступает стресс, а курение у подростков способствует развитию тяжелых форм псориаза. Клиническая картина у детей имеет свои особенности: бляшечный псориаз встречается реже, чем у взрослых. Однако псориаз волосистой части головы отмечается примерно у 79% маленьких пациентов. Терапия псориаза у детей имеет некоторые ограничения, но принципиально ничем не отличается от терапии в старшей возрастной группе.

**Заключение.** Поскольку псориаз связан со многими недерматологическими заболеваниями (нарушениями работы гепатобилиарной системы, болезнью Крона, сердечно-сосудистыми заболеваниями и др.), ранняя постановка верного диагноза способствует более тщательному обследованию пациентов на коморбидные состояния и их ранней диагностике. Стандартизированные рекомендации по лечению псориаза у детей отсутствуют. Поэтому им требуется дополнительное внимание не только дерматологов, но и педиатров, а также врачей смежных специальностей, работающих с детьми.

**Ключевые слова:** псориаз, патогенез, клиника псориаза у детей.

**Вклад авторов:** Дворянкова Е.В. — написание и редактирование статьи, Невозинская З.А. — сбор литературных данных, Ваал О.В. — подбор клинических случаев, Дениева М.И. — сбор литературных данных, Корсунская И.М. — создание концепции и редактирование статьи, утверждение рукописи для публикации; Чебышева С.Н. — сбор литературных данных о коморбидности.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Дворянкова Е.В., Невозинская З.А., Ваал О.В., Дениева М.И., Корсунская И.М., Чебышева С.Н. Ключевые аспекты псориаза у детей. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 16–21. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-16-21



## Key Aspects of Paediatric Psoriasis

E.V. Dvoryankova<sup>1</sup>, Z.A. Nevozinskaya<sup>2</sup>, O.V. Vaal<sup>2</sup>, M.I. Denieva<sup>3</sup>, I.M. Korsunskaya<sup>1</sup>, S.N. Chebysheva<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Centre for Theory of Physical and Chemical Problems in Pharmacology of the Russian Academy of Science; 30 Srednyaya Kalitkovskaya Str., Moscow, Russian Federation 109029

<sup>2</sup> Moscow Scientific and Practical Centre for Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Department of Health; 17 Leningradsky Prosp., Moscow, Russian Federation 119071

<sup>3</sup> National Dermatovenereologic Clinic; 17 Dudaev Blvd., Grozny, Russian Federation 366007

<sup>4</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 119435

### ABSTRACT

**Objective of the Review:** to present updated data on psoriasis for clinical pediatricians.

**Key Points.** The article presents updated epidemiological information on psoriasis prevalence in paediatric population; early onset of disease accounts for 70%. Risk factors include genetic predisposition, immune changes, infective agents; children may also have stress as a trigger;

Дворянкова Евгения Викторовна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических проблем дерматологии ФГБУН ЦТП ФХФ РАН. 109029, Россия, г. Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30. eLIBRARY.RU SPIN: 9016-2400. <https://orcid.org/0000-0002-2458-419X>. E-mail: [dvoryankova@mail.ru](mailto:dvoryankova@mail.ru)

Невозинская Зосия Анатольевна — к. м. н., врач-дерматолог ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ. 119071, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 17. <https://orcid.org/0000-0002-5913-9635>. E-mail: [nezosia@mail.ru](mailto:nezosia@mail.ru)

Ваал Ольга Валентиновна — врач-дерматолог ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ. 119071, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 17. <https://orcid.org/0000-0001-8684-3233>. E-mail: [olg-vaal@yandex.ru](mailto:olg-vaal@yandex.ru)

Дениева Малика Ибрагимовна — к. м. н., врач-дерматовенеролог, аллерголог-иммунолог, заведующая дерматологическим отделением ГБУ «Республиканский кожно-венерологический диспансер». 366007, Россия, Чеченская Республика, г. Грозный, пр. Бульвар Дудаева, д. 17. E-mail: [denieva54@mail.ru](mailto:denieva54@mail.ru)

(Окончание на с. 17.)



in teenagers, smoking can facilitate severe psoriasis. Clinical presentation in paediatric population has some distinctive features: in children, plaque psoriasis is less frequent than in adults. Still, psoriasis of the scalp is diagnosed in approx. 79% of children. Psoriasis therapy in children is limited, but it has much in common with psoriasis management in adults.

**Conclusion.** As psoriasis is associated with multiple non-dermatologic conditions (hepatobiliary disorders, Grohn's disease, cardiovascular diseases, etc.), early diagnosis facilitates more comprehensive examination of patients for comorbidities and early diagnostics. There are no standardised recommendations for psoriasis management in children. Therefore, paediatric patients require more attention not only from dermatologists, but from paediatricians and multidisciplinary paediatric teams.

**Keywords:** psoriasis, clinical presentations of psoriasis in children.

**Contributions:** Dvoryankova, E.V. — article preparation and review; Nevozinskaya, Z.A. — data collection from sources; Vaal, O.V. — clinical cases selection; Denieva, M.I. — data collection from sources; Korsunskaya, I.M. — article concept and proofing, approval of the manuscript for publication; Chebysheva, S.N. — collection of data on comorbidities from sources.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Dvoryankova E.V., Nevozinskaya Z.A., Vaal O.V., Denieva M.I., Korsunskaya I.M., Chebysheva S.N. Key Aspects of Paediatric Psoriasis. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 16–21. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-16-21

Псориаз относится к хроническим воспалительным заболеваниям кожи. Однако многочисленные современные исследования часто демонстрируют связь псориазического процесса с поражениями других органов и систем.

Примерно треть клинических случаев псориаза — это болезнь у детей [1]. Тем не менее конкретных рекомендаций по диагностике и лечению псориаза у детей чрезвычайно мало. Однако раннее распознавание заболевания и выбор адекватной тактики терапии у таких пациентов являются весьма важными задачами — способствуют снижению либо даже предотвращению негативного влияния псориаза на качество жизни ребенка, его дальнейшее развитие и общее состояние здоровья.

Зачастую по поводу кожных высыпаний у ребенка родители обращаются к педиатру, особенно в населенных пунктах, где нет возможности оперативно проконсультироваться со специалистом-дерматологом. Поэтому данная статья может оказаться полезной для педиатров и помочь в ранней постановке верного диагноза у маленьких пациентов и в назначении адекватной терапии.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Как известно, псориаз является достаточно частым заболеванием, которым страдают примерно 1–3% населения во всем мире. Заболеваемость псориазом прогрессивно растет [2]. На его распространенность оказывают влияние сразу несколько факторов: генетические, экологические, возраст, пол, этническая принадлежность больного, место его проживания (климатический фактор, воздействие инсоляции).

По возрасту больного на момент дебюта выделяют два типа псориаза: для первого типа характерны наследственная предрасположенность и ранний дебют заболевания (до 25 лет), для второго типа — поздний дебют (после 40 лет) и отсутствие генетической предрасположенности. Многие авторы отмечают, что средний возраст начала заболевания составляет 28 лет [3]. Позднее начало болезни (в возрасте старше 60 лет) встречается у 3,2% пациентов, при этом она имеет более благоприятное течение [4]. Не обнаружено никаких доказательств, которые бы подтвердили гендерные различия в распространенности псориаза.

Средним возрастом начала псориаза у детей является период от 8 до 11 лет. Заболеваемость в возрастной группе 14–17 лет превышает в 1,8 раза аналогичный показатель среди взрослых [3]. При этом зависимость показателей заболеваемости псориазом от возраста в детской популяции не выявлена.

## ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА

Изучению патогенеза псориаза посвящены научные исследования многих авторов во всем мире, которые способствовали достижению значительных успехов в понимании патогенеза данного дерматоза. Согласно современным представлениям, в основе развития псориаза лежат нарушения реакций врожденного и адаптивного иммунитета, генетические изменения, а также ряд триггеров и факторов риска, которые играют важную роль в поддержании как системного воспаления, так и воспалительного процесса в коже.

Наследственная предрасположенность является одним из ведущих факторов в патогенезе псориаза, она влияет не только на механизмы развития заболевания, но и на его течение. Результаты популяционных исследований свидетельствуют о более высокой распространенности псориаза у родственников больных первой и второй линии родства, а также о пятикратном повышении риска развития заболевания по сравнению с таковым в общей популяции при наличии отягощенного семейного анамнеза. Особенно широко освещены в научной литературе данные о положительном семейном анамнезе именно детского псориаза. Так, около 30% маленьких пациентов имеют родственника первой линии, страдающего данным заболеванием [1].

Еще одним чрезвычайно важным фактором риска псориаза являются изменения со стороны иммунной системы. Согласно современным зарубежным и отечественным научным работам, нет никаких существенных различий между патогенетическими иммунными механизмами при взрослом и детском псориазе [1, 4, 5]. Считается, что взаимодействие между кератиноцитами и иммунными клетками, такими как дендритные клетки, различные подтипы Т-лимфоцитов (Th1, Th17, Th22), нейтрофилы и тучные клетки, а также экспрессия цитокинов ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-17,

Корсунская Ирина Марковна (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией молекулярно-генетических проблем дерматологии ФГБУН ЦТФ ФХФ РАН. 109029, Россия, г. Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30. eLIBRARY.RU SPIN: 3335-2019. <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>. E-mail: [marykor@bk.ru](mailto:marykor@bk.ru)

Чебышева Светлана Николаевна — доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), к. м. н., доцент. 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6248-823. <https://orcid.org/0000-0001-5669-4214>. E-mail: [svetamma@gmail.com](mailto:svetamma@gmail.com) (Окончание. Начало см. на с. 16.)

ИЛ-20 и ИЛ-22, ответственны за развитие проявлений заболевания [1].

ИЛ-12 и ИЛ-23 — это ключевые цитокины, во многом влияющие на патогенез псориаза. ИЛ-12 относится к индукторам Th1, стимулирует секрецию ИФН- $\gamma$ , обеспечивает оптимальное развитие Th1 [6]. В экспериментальных исследованиях ИЛ-12 активирует патогенные Th1, связанные с образованием псориазоподобных очагов.

С другой стороны, стимуляция с участием ИЛ-23 приводит к высвобождению Т-лимфоцитами ИЛ-17 и ИЛ-22 и, в меньшей степени, ИФН- $\gamma$ . В исследованиях на животных внутрикожное введение ИЛ-23 вызывает каскад реакций, приводящих к гиперплазии эпидермиса с признаками паракератоза.

Недавние генетические исследования показали, что высокий риск формирования псориаза в значительной степени связан с полиморфизмами в аллелях гена *Il12b*, кодирующего общую субъединицу ИЛ-12 и ИЛ-23 — p40, и гена *Il23r*, кодирующего рецептор ИЛ-23 [6].

Все патогенетические механизмы псориаза реализуются под воздействием ряда провоцирующих факторов. Триггеры псориаза лучше изучены у взрослых больных, чем у детей. Тем не менее взрослые и дети имеют некоторые общие триггерные факторы.

Наиболее важными и распространенными триггерами псориаза являются инфекции. Главным образом, это носоглоточные и перианальные инфекции, вызванные группами А, С, G  $\beta$ -гемолитических стрептококков, способствующие дебюту и/или обострению каплевидного псориаза, а также других форм заболевания у детей и подростков

Другими общепризнанными триггерами псориаза становятся курение (особенно у подростков, способствующее более тяжелому течению заболевания), физический и эмоциональный стресс (наиболее значимый среди детей), повреждение кожного покрова в результате травмы, известное как феномен Кёбнера, прием некоторых лекарственных препаратов — НПВП, психотропных и противомалярийных средств,  $\beta$ -блокаторов.

Недавно установлена связь между ожирением и заболеваемостью псориазом у детей [7], что позволяет расценивать это состояние в качестве вероятного фактора риска развития данного дерматоза в детской популяции наряду со взрослой.

## КЛИНИКА ПСОРИАЗА

С клинической точки зрения детский псориаз несколько отличается от взрослого.

Бляшечный псориаз является наиболее распространенной формой заболевания у детей, он поражает почти 70% больных, что существенно меньше, чем среди взрослых, у которых бляшечный псориаз встречается примерно в 90% случаев [2]. Эта форма характеризуется мономорфными эритематозными бляшками, покрытыми тонкими пластинчатыми чешуйками серебристого цвета, наиболее часто локализующимися на коже волосистой части головы с переходом на кожу лба, на лице, за ушными раковинами (рис. 1), вокруг и внутри пупочной ямки, на ягодицах и области прилегания подгузника.

Поражение волосистой части головы отмечается почти у 79% детей с псориазом, наиболее часто у девочек [4]. Указанная форма заболевания отличается появлением бляшек с толстыми адгезивными белыми чешуйками на волосистой коже головы, что может привести к временной потере волос, не оставляет рубцов. Как правило, псориаз у детей

дебютирует именно в этой области с развития ограниченных участков шелушения, что нередко может приводить к ошибкам в диагностике.

Псориагическая ониходистрофия (рис. 2) у детей развивается несколько реже, чем у взрослых, — в 39,2% случаев [1], наиболее часто у мальчиков. Псориагическое поражение ногтей у детей характеризуется возникновением бугристости на поверхности ногтевых пластин, изменением их цвета, появлением желтых и буроватых пятен, онихолизом, подногтевым гиперкератозом и продольными подногтевыми кровоизлияниями.

Каплевидный псориаз у детей наблюдается в 30% случаев [4, 5, 8]. Эта форма проявляется в виде возникновения мелких, диаметром менее 1 см, округлых или овальных папул лососевого цвета с шелушением на поверхности (рис. 3), преимущественно на коже груди, живота и спины. Как указывалось выше, развитию каплевидного псориаза у детей предшествует стрептококковая инфекция верхних дыхательных путей или перианальной области. Как правило, данная форма заболевания имеет достаточно тяжелое течение и ассоциируется с положительным семейным анамнезом.

Инверсный псориаз у детей наблюдается чаще, чем у взрослых, и характеризуется развитием эритематозных мацерированных толстых бляшек, обычно без шелушения на поверхности, на сгибательных и интертригинальных областях кожного покрова. Наиболее часто проявления заболевания локализируются в подмышечных впадинах

Рис. 1. Псориаз волосистой части головы.

Здесь и далее в статье фото авторов

Fig. 1. Psoriasis of the scalp. All photos in the paper courtesy of the authors



Рис. 2. Псориагическая ониходистрофия

Fig. 2. Psoriatic onychodystrophy

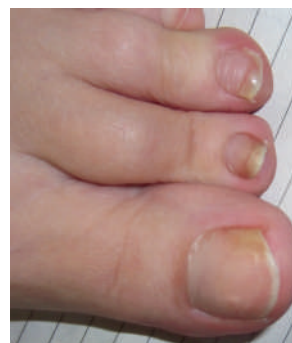


Рис. 3. Каплевидный псориаз  
Fig. 3. Guttate psoriasis



и в паху. Нередко псориазные бляшки при инверсной форме осложняются вторичной инфекцией — кандидозной или стрептококковой, что может потребовать применения соответствующего дополнительного местного лечения.

Псориазная эритродермия у детей развивается редко, однако является серьезной и даже опасной для жизни формой заболевания. Псориазная эритродермия характеризуется поражением более 90% площади кожного покрова, генерализованной эритемой и инфильтрацией. Поражение кожи может сопровождаться лихорадкой, ознобом, недомоганием.

Диагностика псориаза у детей основывается на результатах клинического и физикального обследования. Особое внимание следует уделять семейному анамнезу и наличию потенциальных триггерных факторов, таких как недавнее перенесение инфекций, травм, прием лекарственных препаратов. При этом важно провести полный осмотр кожи, ногтевых пластин и видимых слизистых. При подозрении на вторичные бактериальные и грибковые инфекции также следует провести микроскопическое исследование соскобов с пораженных участков кожи.

Диагностически значимыми, помогающими установить верный диагноз симптомами являются феномен Кебнера (изоморфная реакция кожи), знак Ауспитца (возникновение точечного кровотечения после удаления чешуек кожи), появление вторичной пигментации после разрешения высыпаний на коже и изменения ногтевых пластин.

В связи с наличием высокой коморбидности псориаза, особенно с кардиометаболическими заболеваниями, дополнительно внимание следует уделять скринингу и мониторингу состояния внутренних органов и систем. У всех детей, страдающих псориазом, целесообразно контролировать вес и рост с расчетом ИМТ, а также липидный профиль, уровень глюкозы в крови натощак и показатели АД. При подозрении на стрептококковую инфекцию, особенно в случаях каплевидного псориаза, следует провести микроскопическое и/или культуральное исследование мазка со слизистой глотки и/или перианальной области.

Дифференциальная диагностика псориаза у детей в некоторых случаях представляет определенные сложности.

При постановке диагноза следует учитывать ряд воспалительных и/или инфекционных заболеваний кожи (табл.). Кроме этого, в последние годы сообщалось, что метилхлоризотиазолинон и метилизотиазолинон, входящие в состав влажных очищающих салфеток, могут вызывать псориазоподобный аллергический контактный дерматит у детей в околоротовой области или в области промежности [4, 8].

Таблица / Table

**Дифференциальная диагностика детского псориаза**  
Differential diagnosis of paediatric psoriasis

Типы псориаза / Types of psoriasis	Дифференциальный диагноз / Differential diagnosis
Бляшечный псориаз / Plaque psoriasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Атопический дерматит / Atopic dermatitis;</li> <li>• нуммулярная экзема / nummular eczema;</li> <li>• отрубевидный лишай / tinea versicolor;</li> <li>• красный плоский лишай / lichen acuminatus;</li> <li>• болезнь Девержи / lichen ruber acuminatus;</li> <li>• микоз гладкой кожи / dermatomycosis</li> </ul>
Псориаз волосистой части головы / Psoriasis of the scalp	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Атопический дерматит / Atopic dermatitis;</li> <li>• себорейный дерматит / seborrhoeic dermatitis;</li> <li>• микоз волосистой части головы / mycosis of the scalp</li> </ul>
Псориаз ногтей / Nail psoriasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Онихомикоз / Onychomycosis;</li> <li>• красный плоский лишай / lichen acuminatus</li> </ul>
Каплевидный псориаз / Guttate psoriasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нуммулярная экзема / Nummular eczema;</li> <li>• розовый лишай / pityriasis rosea;</li> <li>• красный плоский лишай / lichen acuminatus;</li> <li>• болезнь Девержи / lichen ruber acuminatus;</li> <li>• микоз гладкой кожи / dermatomycosis;</li> <li>• вторичный сифилис / secondary syphilis</li> </ul>
Инверсный псориаз / Inverse psoriasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аллергический контактный дерматит / Allergic contact dermatitis;</li> <li>• себорейный дерматит / seborrhoeic dermatitis;</li> <li>• микоз гладкой кожи / dermatomycosis;</li> <li>• кандидоз / candidiasis;</li> <li>• импетиго / crusted tetter</li> </ul>
Пустулезный псориаз / Pustular psoriasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пиодермия / Pyodermatitis;</li> <li>• дисгидроз / dyshidrosis;</li> <li>• микоз гладкой кожи / dermatomycosis</li> </ul>
Псориаз в аногенитальной области и на ягодицах / Anogenital and buttock psoriasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аллергический контактный дерматит / Allergic contact dermatitis;</li> <li>• кандидоз / candidiasis</li> </ul>



## СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Как известно, псориаз обладает высокой коморбидностью с заболеваниями внутренних органов. Заболевания сердечно-сосудистой системы и метаболический синдром — самые распространенные сопутствующие патологические состояния у больных псориазом. Более изучена указанная коморбидная патология у взрослых больных, однако имеются убедительные данные относительно развития гиперлипидемии, СД, АГ и ожирения у детей, причем частота их в 2 раза выше, чем среди относительно здоровых лиц той же возрастной категории [7].

Псориаз признан независимым фактором риска развития метаболического синдрома. В ходе небольшого исследования, проведенного S.C. Au и соавт. (2012) [9], продемонстрирована большая распространенность метаболического синдрома у детей с псориазом по сравнению с таковой в группе контроля (30% против 7,4% соответственно), однако статистически значимых различий в ИМТ у пациентов обеих групп не было. Таким образом, выявлено, что даже при наличии контроля веса и ИМТ у детей, страдающих псориазом, сохраняется тенденция к повышению уровней липидов крови и метаболическому синдрому.

Ожирение и центральное распределение подкожного жира также чаще встречаются у детей с псориазом, чем в общей популяции [4]. Кроме этого, наличие ожирения связано с большей активностью заболевания и тяжестью его течения [8].

Детский псориаз также может быть связан с различными аутоиммунными заболеваниями, такими как ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) и болезнь Крона, которые имеются у детей с псориазом соответственно в 2 и 4 раза чаще, чем в общей популяции [6]. По данным объединенного регистра США и Канады Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, псориазический вариант ЮИА зарегистрирован у 5%, а по материалам немецкого регистра детей, получающих биологическую терапию, Biologics in Paediatric Rheumatology, в структуре ЮИА псориазический артрит составляет 7,4% [10, 11]. По сведениям многоцентрового регистра Союза педиатров России, в РФ доля псориазического артрита в общей структуре ЮИА — 0,4% [12]. По данным Московского регистра, среди пациентов с ЮИА у 1,5% наблюдается его псориазический вариант [13, 14].

## ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА

В настоящее время отсутствуют международные стандарты лечения детского псориаза. Подходы к терапии схожи с таковыми у взрослых, однако остается недостаточным количество клинических наблюдений по эффективности и безопасности ряда препаратов, применяемых у детей. Лечение в первую очередь основывается на рекомендациях для взрослых, на публикациях с описанием клинических случаев, опыте применения препаратов при других заболеваниях в детском возрасте. Проводятся клинические исследования безопасности и эффективности биологических препаратов у детей с псориазом. Для выработки общих международных стандартов лечения требуется проведение многоцентровых проспективных международных исследований с целью оценки эффективности и профиля безопасности системной терапии у детей с псориазом [4].

При принятии решений о тактике лечения следует учитывать несколько аспектов, в том числе возраст пациента, тяжесть заболевания и его влияние на качество жизни, морфологию очагов поражения и их локализацию, предпочте-

ния больного и его семьи. Поскольку в большинстве случаев у детей наблюдается псориаз легкой и средней степени тяжести, наиболее широко используется местная терапия [15].

В своей практике мы отдаем предпочтение следующему алгоритму топической терапии. При локализации высыпаний на волосистой части головы у детей с 2 лет точно на очаги наносится лосьон или спрей, содержащий бетаметазон и 2%-ную салициловую кислоту (Белосалик). Для очагов на гладкой коже лучше использовать мазь с бетаметазоном и 3%-ной салициловой кислотой.

У детей младше 2 лет возможно применение только мазей, содержащих 0,05% алклометазона дипропионата или 0,05% бетаметазона дипропионата, в зависимости от локализации псориазического процесса. Если высыпания локализируются на коже лица и шеи, рекомендовано применение мази с нефторированным ГКС алклометазона дипропионатом (Афлодерм) в целях минимизации побочных эффектов в случае необходимости долгосрочной терапии. Перечисленные топические ГКС наносят 1 раз в сутки утром (или 2 раза в сутки в случае средней степени тяжести), а перед сном применяется смягчающее и увлажняющее средство Белобаза крем.

Бетаметазон оказывает влияние на все фазы воспаления. Противовоспалительное действие возможно за счет многих факторов. Главный из них — это ингибирование фосфолипазы А2 с дальнейшим угнетением синтеза таких провоспалительных медиаторов, как лейкотриены и простагландины. Кроме того, бетаметазон оказывает антипролиферативное действие и иммунодепрессивное, связанное со снижением активности В- и Т-лимфоцитов, а также с угнетением высвобождения цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-1).

Салициловая кислота является актуальным кератолитическим средством, которое много лет используется для местного лечения псориаза. Салициловая кислота приводит к десквамации корнеоцитов двумя способами. При высоких концентрациях она снижает межклеточную сплоченность роговых клеток, растворяя межклеточный цементный материал, при низких — уменьшает pH рогового слоя, тем самым способствуя увлажнению и смягчению дермы.

Алклометазон дипропионат представляет собой нефторированный кортикостероид с умеренной активностью и высокой безопасностью. Проникая в дерму, активные метаболиты быстро подавляют воспалительную реакцию, при этом препарат обладает минимальной абсорбцией и лишен способности оказывать атрофогенное действие, в связи чем обычно назначается при локализации высыпаний на нежных участках кожи, таких как лицо, шея, и может применяться у детей с 6 месяцев.

Однако от применения ГКС в складках кожи по возможности лучше отказаться, учитывая повышенную абсорбцию кожи и высокий риск присоединения вторичной инфекции. Предпочтение стоит отдать увлажняющему средству с оксидом цинка. Он оказывает противовоспалительное, подсушивающее и антисептическое действие. Цинк участвует в синтезе коллагена, что, несомненно, влияет на скорость восстановления кожного барьера.

Эффективность монотерапии псориаза топическими ГКС не вызывает сомнений, однако нередко после отмены ГКС у пациентов может произойти рецидив. В связи с этим больным дополнительно назначаются увлажняющие средства (эмоленты) и во время основной терапии, и после ее окончания. Современные увлажняющие средства способны снизить количество рецидивов после окончания терапии ГКС и поддерживать полученные клинические результаты

лечения за счет восстановления и поддержания барьерной функции кожи, нарушенной при псориазе, и нормального уровня гидратации рогового слоя дермы [15].

Топические ГКС назначаются короткими курсами (до 3 недель), поскольку у детей сильнее абсорбция местных препаратов из-за более высокой способности проникать в кожу к массе тела, что делает их более уязвимыми, чем взрослые, для побочных эффектов. В среднем за 10–14 дней лечения ГКС удается достигнуть положительных результатов (рис. 4), позволяющих перейти на поддерживающую терапию увлажняющими средствами.

Системная терапия назначается детям только при тяжелом течении псориаза, сопровождающемся поражением суставов. Предпочтение отдается метотрексату в сочетании с гепатопротекторным средством. Препараты моноклональных антител редко назначаются в детском возрасте, в случаях неэффективности метотрексата. Системная терапия всегда сочетается с топическими препаратами или физиотерапией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз — нечто большее, чем просто кожная болезнь. Это хроническое системное воспалительное неинфекционное заболевание, связанное с широким спектром сопутствующей патологии, которая должна учитываться при выборе тактики ведения пациента. Поскольку дети — не просто «маленькие взрослые», особую роль играют конкретные рекомендации по диагностике, ведению и лечению. Обучение самого пациента и его близких родственников уходу за кожей, правильному питанию и организации досу-

Рис. 4. До и через 14 дней терапии  
Fig. 4. Prior and 14 days after therapy



га и учебы имеет большое значение для обеспечения более высокого качества жизни ребенка. Так как псориаз связан со многими недерматологическими заболеваниями (нарушениями работы гепатобилиарной системы, болезнью Крона, сердечно-сосудистыми заболеваниями и др.), ранняя постановка верного диагноза способствует более тщательному обследованию пациентов на коморбидные состояния и их ранней диагностике.

Несмотря на то что о детском псориазе известно уже много, стандартизированные рекомендации по его лечению в данной возрастной группе отсутствуют. Поэтому таким детям требуется дополнительное внимание не только дерматологов, но и педиатров, а также врачей смежных специальностей, работающих с детьми.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Megna M., Napolitano M., Balato A. et al. Psoriasis in children: a review. *Curr. Pediatr. Rev.* 2015; 11(1): 10–26. DOI: 10.2174/1573400511666150504125456
- Boehncke W.-H., Schön M.P. Psoriasis. *Lancet.* 2015; 386(9997): 983–94. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7
- Habashy J.; James W.D., ed. Psoriasis. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1943419-overview#a0101> (дата обращения — 15.10.2020).
- Адашкевич В.П., Катина М.А. Клинические особенности псориаза у детей и подростков. *Педиатрия (Приложение к журналу Consilium Medicum)*. 2018; 2: 83–8. [Adaskevich V.P., Katina M.A. Clinical peculiarities of psoriasis in children and adolescents. *Pediatrics (Supple Consilium Medicum)*. 2018; 2: 83–8. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2413-8460\_2018.2.83-88
- Silverberg N.B. Update on pediatric psoriasis. *Cutis.* 2015; 95(3): 147–52.
- James W.D., Berger T., Elston D. *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology.* Elsevier; 2015.
- Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г. Коморбидности при псориазе. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2016; 19(6): 346–8. [Olisova O.Yu., Garanyan L.G. Comorbidities in psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2016; 19(6): 346–8. (in Russian)]. DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-6-346-3486.
- Bronckers I.M.G.J., Paller A.S., van Geel M.J. et al. Psoriasis in children and adolescents: diagnosis, management and comorbidities. *Pediatr. Drugs.* 2015; 17(5): 373–84. DOI: 10.1007/s40272-015-0137-18.
- Au S.C., Goldminz A.M., Loo D.S. et al. Association between pediatric psoriasis and the metabolic syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66(6): 1012–3. OI: 10.1016/j.jaad.2011.11.935
- Beukelman T., Kimura Y., Ilowite N.T. et al. The new Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) registry: design, rationale, and characteristics of patients enrolled in the first 12 months. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2017; 15(1): 30. DOI: 10.1186/s12969-017-0160-6
- Horneff G., Klein A., Oommen P.T. et al. Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016; 34(6): 1113–20.
- Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. *Вопросы современной педиатрии.* 2015; 14(1): 78–94. [Alexeeva E.I. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Current Pediatrics.* 2015; 14(1): 78–94. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v14i1.1266
- Севостьянов В.К., Жолобова Е.С., Мелик-Гусейнов Д.В. Структура ювенильного идиопатического артрита по данным регистра детей с ревматическими заболеваниями в Москве. *Рус. мед. журн. Медицинское обозрение.* 2017; 1: 6–10. [Sevostyanov V.K., Zholobova E.S., Melik-Huseynov D.V. Structure of juvenile idiopathic arthritis according to the register of children with rheumatic diseases in Moscow. *Rus. Med. J. Medical Review.* 2017; 1: 6–10. (in Russian)]
- Chebysheva S.N., Zholobova E.S., Aleksanyan K. et al. Psoriatic arthritis in children: characteristics of the clinical picture. *Georgian Medical News.* 2019; 289: 73–7.
- Napolitano M., Megna M., Balato A. et al. Systemic treatment of pediatric psoriasis: a review. *Dermatol. Ther. (Heidelb).* 2016; 6(2): 125–42. DOI: 10.1007/s13555-016-0117-6

Поступила / Received: 14.04.2020

Принята к публикации / Accepted: 15.10.2020



# Клинические особенности псориазического артрита в детском возрасте

С.Н. Чебышева, Н.А. Геппе, Е.С. Жолобова, К.В. Алексанян, А.В. Мелешкина, Д.В. Дагбаева

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** представить обзор литературных данных по клинике и течению псориазического артрита (ПсА) у детей и сведения, полученные при обследовании пациентов с ПсА в Университетской клинической детской больнице Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

**Дизайн:** открытое проспективное исследование.

**Материалы и методы.** Проанализированы истории болезней 83 детей с ПсА в возрасте от 3 до 17 лет, находившиеся на обследовании и лечении в Университетской клинической детской больнице Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 1989 по 2019 г.

**Результаты.** Диагноз определенного ПсА был выставлен 59 (71%) детям, вероятного ПсА — 24 (29%); 44 (53%) ребенка заболели в возрасте до 6,5 года. У 24 (29%) больных заболевание началось с поражения кожи, а у 59 (71%) в дебюте наблюдался суставной синдром. Наиболее часто у пациентов из группы с определенным псориазом отмечался бляшечный псориаз, он выявлен у 45 детей (76,3%) из 59, каплевидный псориаз был у 8 (13,5%), изолированный псориаз ногтей — у 3 (5,1%), псориаз ладоней и стоп — у 3 (5,1%). Псориаз волосистой части головы имел место у 23 (39%) участников. У 8 (13,5%) пациентов кожный синдром характеризовался незначительной инфильтрацией и скудным шелушением.

У 18 (21,7%) детей из 83 наблюдалось сочетание поражения кожи с поражением ногтевых пластин. Псориазическая ониходистрофия выявлена у 19 (23%) человек (представлена онихолизисом, «масляным пятном» в области пальцев кистей и стоп), у 15 (18,1%) больных был симптом «наперстка».

В дебюте заболевания у 68,7% детей отмечался олигоартрикулярный, иногда асимметричный суставной синдром, у 18,1% — симметричный ревматоидоподобный вариант, у 13,2% — псориазический спондилит. Через 5 лет от начала наблюдения произошла трансформация суставного синдрома: у 41,2% пациентов диагностировался симметричный ревматоидоподобный артрит, у 24,1% — асимметричный олигоартрит, у 24,1% — спондилоартрит с поражением периферических суставов, у 10,8% — мутилирующий артрит.

Наиболее часто при ПсА поразились коленные, голеностопные, мелкие суставы кистей — 41%, 31,3%, 29% соответственно.

**Заключение.** Клиническая картина ПсА оказалась крайне вариабельной. У наших пациентов отсутствовал второй пик заболеваемости. Практически у трети детей кожные изменения предшествовали развитию артрита. В дебюте заболевания у большинства детей преобладал асимметричный олигоартрит. В дальнейшем наблюдалась трансформация суставного синдрома с превалированием симметричного ревматоидоподобного артрита.

**Ключевые слова:** дети, псориазический артрит, псориаз, ювенильный идиопатический артрит, Ванкуверовские диагностические критерии.

**Вклад авторов:** Чебышева С.Н. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание текста рукописи; Геппе Н.А., Жолобова Е.С. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Алексанян К.В. — отбор материала для исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных; Мелешкина А.В. — обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Дагбаева Д.В. — отбор материала для исследования, обработка, анализ и интерпретация данных.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Чебышева С.Н., Геппе Н.А., Жолобова Е.С., Алексанян К.В., Мелешкина А.В., Дагбаева Д.В. Клинические особенности псориазического артрита в детском возрасте. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 22–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-22-26

## Clinical Features of Psoriatic Arthritis in Children

S.N. Chebysheva, N.A. Geppe, E.S. Zholobova, K.V. Aleksanyan, A.V. Meleshkina, D.V. Dagbaeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 119435

## ABSTRACT

**Study Objective:** to present literature review of clinical parameters and course of psoriatic arthritis (PsA) in children, and results of PsA patients examination in University Clinical Children Hospital of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

**Study Design:** open prospective study.

Чебышева Светлана Николаевна (**автор для переписки**) — доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), к. м. н., доцент. 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6248-823. <https://orcid.org/0000-0001-5669-4214>. E-mail: svetamma@gmail.com

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9916-0204. <http://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: geppe@mail.ru

Жолобова Елена Спартаковна — профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), д. м. н., профессор. 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-2835-2839>. E-mail: zholobova\_1959@mail.ru

(Окончание на с. 23.)





**Materials and Methods.** We analysed medical records of 83 children with PsA aged 3 to 17 years who were examined and managed in University Clinical Children Hospital of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University in 1989 – 2019.

**Study Results.** Confirmed PsA was diagnosed in 59 (71%) children, suspected PsA — in 24 (29%) children; 44 (53%) children got ill before they were 6.5 years old. In 24 (29%) patients, disease started with skin involvement; in 59 (71%) patients, articular syndrome was the first manifestation of disease. In the group of patients with confirmed psoriasis, the most common was plaque psoriasis: it was diagnosed in 45 (76.3%) out of 59 children; guttate psoriasis was found in 8 (13.5%) children, isolated nail plaque psoriasis — in 3 (5.1%) patients, and palm and foot psoriasis — in 3 (5.1%) children. Psoriasis of the scalp was diagnosed in 23 (39%) subjects. In 8 (13.5%) patients, skin syndrome was associated with mild infiltration and scant desquamation.

18 (21.7%) out of 83 children had skin involvement together with nail bed involvement. Psoriatic onychodystrophy was diagnosed in 19 (23%) children (onycholysis, “oil patches” on fingers and toes); 15 (18.1%) children had “thimble syndrome”.

On disease onset, 68.7% of children had oligoarticular, sometimes asymmetric articular syndrome; 18.1% had symmetric rheumatoid-like disease, 13.2% — psoriatic spondylitis. After 5 years of follow-up, articular syndrome transformed: 41.2% of patients had symmetric rheumatoid-like disease, 24.1% — asymmetric oligoarthritis, 24.1% — spondylarthritis with peripheral joint involvement, and 10.8% — arthritis mutilans.

Most commonly PsA affected knee, talocrural joints, small hand joints – 41%, 31.3%, 29%, respectively.

**Conclusion.** Clinical manifestations of PsA varied a lot. Our patients did not have a second peak. Almost one third of children had skin changes prior to arthritis development. Onset of disease was associated with asymmetric oligoarthritis prevalence. Later, articular syndrome changed, and symmetric rheumatoid-like disease prevailed.

**Keywords:** children, psoriatic arthritis, psoriasis, juvenile idiopathic arthritis, Vancouver diagnostic criteria.

**Contributions:** Chebysheva, S.N. — study design, collection of data for analysis, text of the manuscript; Geppe, N.A. and Zholobova, E.S. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Aleksanyan, K.V. — selection of study materials; manuscript preparation; thematic publications reviewing; data processing, analysis and interpretation; Meleshkina, A.V. — data processing, analysis and interpretation; manuscript preparation; Dagbaeva, D.V. — selection of study materials; data processing, analysis and interpretation.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Chebysheva S.N., Geppe N.A., Zholobova E.S., Aleksanyan K.V., Meleshkina A.V., Dagbaeva D.V. Clinical Features of Psoriatic Arthritis in Children. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 22–26. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-22-26

## ВВЕДЕНИЕ

Псориаз является распространенным хроническим рецидивирующим генетически детерминированным дерматозом мультифакториальной природы, характеризующимся гиперпролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, воспалительной реакцией в дерме, иммунными нарушениями и поражением кожи, ногтей, суставов и других органов [1].

Среди дерматологических больных 15–20% составляют лица с псориазом. Примерно у трети пациентов он проявляется в течение первых двух десятилетий жизни. Псориаз — один из наиболее распространенных хронических дерматозов детского возраста [2].

Частота встречаемости псориаза у детей составляет 0,5–2%, и по распространенности в детской популяции псориаз занимает второе место среди хронических дерматозов после atopического дерматита. Каждый год диагноз псориаза устанавливается в среднем у 20 тыс. детей младше 10 лет, при этом тенденция к увеличению заболеваемости в последние годы сохраняется [3].

Диагностика псориаза у детей остается трудной задачей из-за особенностей заболевания, так как клинические проявления в детской популяции могут различаться по локализации и морфологии в разных возрастных группах и отличаться от типичного клинического течения у взрослых [3].

Классические проявления псориаза — это эритематозные папулы, покрытые серебристыми чешуйками, которые сливаются в бляшки различной формы. Чаще всего поражается

кожа локтей, коленей, паховой области, пупка, волосистой части головы [2] (рис. 1). При постановке диагноза псориаза огромное значение имеют следующие симптомы: признак «стеарина» (при отторжении одной чешуйки появляется белое пятно из-за сухости и ломкости покрова) и признак Auspits (появление точечного кровотечения после соскабливания чешуйки слой за слоем из-за дермического папилломатоза).

При постановке диагноза также используют феномен Кёбнера — появление псориазических бляшек в местах наибольшей механической травматизации кожи.

Рис. 1. Наиболее частая локализация псориаза — кожа локтей. Здесь и далее в статье фото авторов  
Fig. 1. Most common psoriasis location: elbow skin.  
All photos in the paper courtesy of the authors



Алекса́ния Ки́рина Влади́мировна — врач-ревматолог Университетской клинической детской больницы ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-5339-8169>. E-mail: alex-karina@mail.ru

Меле́шкина А́нгелина Вале́рьевна — доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), к. м. н., доцент. 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 3498-9068. <http://orcid.org/0000-0002-4125-0335>. E-mail: meleshkina.angel@mail.ru

Дагба́ева Да́рима Влади́мировна — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8046-5993. <https://orcid.org/0000-0002-2954-3354>. E-mail: dagbaevadarima@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 22.)



Поражаются при псориазе и ногтевые пластинки. В начальной фазе появляется ряд канавок, обычно небольших, или ямок, захватывающих весь ноготь. В дальнейшем развивается фаза онихолизиса, когда ноготь выпадает из-за подлежащего гиперкератоза, частичного или тотального [2].

У 50–70% детей, заболевших псориазом до 16-летнего возраста, семейный анамнез отягощен по данному заболеванию, в то время как среди пациентов, у которых псориаз был выявлен в более зрелом возрасте, наследственность отягощена по псориазу только в 30% случаев. Отмечаются два пика заболеваемости псориазом у детей: первый — в возрасте 6–7 лет, второй (наибольший) — в 14–17 лет [3].

Считается, что особенностью детского псориаза является более редкое развитие артропатий и склонность к экссудативным проявлениям [3].

Псориатический артрит (ПсА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание периферических суставов, суставов позвоночника и энтезисов, которое встречается у трети больных псориазом [4]. Если у взрослых заболевание относится к группе серонегативных спондилоартропатий, то у детей ПсА — к ювенильному идиопатическому артриту (ЮИА) по классификации ILAR (Durban, 1998, 2001). Взрослые заболевают ПсА в 3–4-й декаде жизни, пик заболеваемости у детей падает на пубертатный период и старший дошкольный возраст [4].

Среди взрослых мужчин и женщин это заболевание встречается с одинаковой частотой. Девочки страдают ПсА в 2 раза чаще, чем мальчики. На долю ПсА у детей приходится от 4% до 9% всех ювенильных артритов, впрочем, распространенность его крайне вариабельна.

Ж.М. Gelfand и соавт. указывают, что частота ПсА в общей популяции США составляет 0,25%, а среди больных с псориазом достигает 11% [5], по данным В.Ж. Prakken и соавт. — 3–10% [6]. Согласно объединенному регистру США и Канады Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, псориатический вариант ЮИА зарегистрирован у 5%, а по материалам немецкого регистра детей, получающих биологическую терапию, Biologics in Paediatric Rheumatology, среди больных ЮИА доля пациентов с ПсА — 7,4% [7, 8].

По данным многоцентрового регистра Союза педиатров России, в РФ ПсА занимает 0,4% в общей структуре ЮИА [9], а по сведениям Московского регистра, среди пациентов с ЮИА 1,5% имеют псориатический вариант [10]. В Университетской детской клинической больнице Первого МГМУ им. И.М. Сеченова это заболевание встречалось с частотой 6% [4].

Наиболее часто диагноз ювенильного ПсА выставляют, используя Ванкуверовские диагностические критерии ПсА (1989).

Определенный ювенильный ПсА выявляется при наличии:

- 1) артрита и типичной псориатической сыпи;
- 2) артрита и не менее трех из следующих малых признаков:
  - изменений ногтей (синдром «наперстка», онихолизис);
  - псориаза у родственников 1-й или 2-й степени родства;
  - псориазоподобной сыпи;
  - дактилита.

Вероятный ювенильный ПсА определяется при наличии артрита и хотя бы двух из малых признаков [6].

**Цель настоящего исследования:** представить обзор литературных данных по клинике и течению ПсА у детей и сведения, полученные при обследовании пациентов с ПсА в Университетской детской клинической больнице Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением в ревматологическом отделении Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 1989 по 2019 г. находилось 83 пациента ПсА в возрасте от 3 до 17 лет.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с описательными величинами (с использованием программ MS Excel, Statistica 6.0): при соответствии данных нормальному распределению значения количественных признаков представляли в виде  $M \pm \delta$ , где  $M$  — среднее значение количественного признака,  $\delta$  — среднеквадратичное отклонение. Качественные переменные представлялись в виде числа наблюдений и доли от общего числа пациентов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз определенного ПсА был выставлен, согласно Ванкуверовским критериям, 59 (71%) пациентам, вероятного ПсА — 24 (29%). Практически у трети детей — 26 (31,3%) — наследственность отягощена по псориазу у родственников 1–2-й степени родства. Среди участников исследования преобладали пациентки — 50 (60,2%), что соответствует литературным данным, согласно которым данной патологией чаще страдают девочки [4].

Заболели в возрасте до 6,5 года 44 (53%) ребенка, что расходит с данными литературы о дебюте ПсА в пубертатный период [2]. Средний возраст начала заболевания составил  $6,2 \pm 0,5$  года (минимальный — 4 месяца, максимальный — 15 лет); средняя длительность —  $7,2 \pm 0,3$  года.

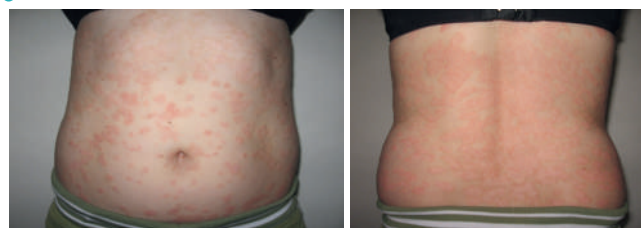
Считается, что у больных ПсА отсутствует четкая хронологическая зависимость между поражением кожи и суставов. Примерно у 75% пациентов поражение кожи предшествует развитию артрита, у 10–15% они возникают одновременно, однако еще в 10–15% случаев артрит развивается раньше псориаза [4, 6].

У 50% больных детей артрит предшествует появлению псориаза. Однако даже при наличии у ребенка симптомов псориаза врачи их нередко пропускают. В силу этого ювенильный ПсА часто расценивается как ЮИА, тем более что в большинстве случаев заболевание начинается с моно-, олигоартрита суставов кистей. У 40–80% детей процесс постепенно распространяется на другие суставы, хотя и в этом случае он может носить асимметричный характер [4, 6].

По нашим данным, у 24 (29%) больных заболевание началось с поражения кожи (поражение суставов у них развилось в среднем через  $2,4 \pm 0,3$  года), а у 59 (71%) в дебюте наблюдался суставной синдром (поражение кожи присоединилось в среднем через  $4,5 \pm 0,8$  года), причем в обеих группах наблюдались две пациентки, одна из которых страдала артритом без кожных изменений (псориаз присоединился через 7 лет), а другая — псориазом без артрита в течение 7 лет.

Наиболее часто у пациентов из группы с определенным псориазом отмечался бляшечный псориаз (рис. 2),

Рис. 2. Бляшечный (вульгарный) псориаз  
Fig. 2. Plaque (vulgar) psoriasis



он выявлен у 45 детей (76,3%) из 59, каплевидный псориаз был у 8 (13,5%), изолированный псориаз ногтей — у 3 (5,1%), псориаз ладоней и стоп — у 3 (5,1%). Псориаз волосяной части головы имел место у 23 (39%) участников. У 8 (13,5%) пациентов кожный синдром характеризовался незначительной инфильтрацией и скудным шелушением.

У 18 (21,7%) детей из 83 наблюдалось сочетание поражения кожи с поражением ногтевых пластин. Псориагическая ониходистрофия выявлена у 19 (23%) человек (представлена онихолизисом, «масляным пятном» в области пальцев кистей и стоп), у 15 (18,1%) больных был симптом «наперстка».

ПсА может начинаться постепенно, исподволь (первые симптомы: повышенная утомляемость, миалгии, артралгии, энтезопатии, потеря массы тела). Приблизительно у трети детей в дебюте заболевания отмечаются приступообразная резкая болезненность, отек и скованность в суставах, выраженная в утренние часы [4, 6].

У подавляющего большинства (80%) больных ПсА чаще проявляется артритом дистальных, проксимальных межфаланговых суставов пальцев рук, коленных суставов, реже — пястно- и плюснефаланговых, а также плечевых суставов [4, 6].

По нашим данным, в дебюте заболевания у 57 (68,7%) детей имел место олигоартикулярный, иногда асимметричный суставной синдром, причем процесс начинался с поражения голеностопных, коленных, проксимальных межфаланговых кистей и тазобедренных суставов, у 15 (18,1%) пациентов был симметричный ревматоидоподобный вариант и у 11 (13,2%) — псориагический спондилит.

Какие же суставы могут поражаться при ПсА? Считается, что любые, вплоть до височно-нижнечелюстных, но все же наиболее часто в процесс вовлекаются коленные, голеностопные, мелкие суставы кистей — 41%, 31,3%, 29% соответственно (табл.).

Таблица / Table

**Частота поражения суставов у детей с псориагическим артритом**  
Incidence of joint involvement in children with psoriatic arthritis

Пораженные суставы / Affected joints	Количество детей / Children, n (%)
Осевое поражение скелета (шейный, грудной, поясничный отделы позвоночника) / Axial skeleton involvement (cervical, thoracic, lumbar spine)	6 (7,2)
Височно-нижнечелюстной сустав / Temporomandibular joint	1 (1,2)
Плечевые / Shoulder	6 (7,2)
Локтевые / Elbow	9 (10,8)
Лучезапястные / Radiocarpal	10 (12,1)
Мелкие суставы кистей / Small hand joints	24 (29,0)
Тазобедренные / Hip	8 (9,6)
Коленные / Knee	34 (41,0)
Голеностопные / Talocrural	26 (31,3)
Мелкие суставы стоп / Small foot joints	15 (18,1)
Энтезопатии / Enthesopathy	4 (4,8)

Наиболее распространено деление ПсА на пять классических форм:

- 1) асимметричный олигоартрит;
- 2) артрит дистальных межфаланговых суставов;
- 3) симметричный ревматоидоподобный артрит;
- 4) мутилирующий артрит;
- 5) псориагический спондилит [4, 6].

Классификация очень условна, формы заболевания нестабильны и могут со временем переходить одна в другую.

В 70% случаев ПсА проявляется асимметричным моно-, олигоартритом. Для ПсА свойственно также вовлечение в дебюте болезни так называемых суставов-исключений (межфалангового сустава I пальца и проксимального межфалангового — V пальца кисти). Особенностью ПсА является поражение всех суставов одного пальца — аксиальный, или осевой, артрит (рис. 3). Нередко при этом наблюдается тендовагинит сухожилий сгибателей, и палец приобретает характерный сосискообразный вид. Кожа над пораженными суставами может приобретать синюшную или цианотично-багровую окраску [6].

Артрит дистальных межфаланговых суставов — это наиболее типичное проявление ПсА, поэтому оно и выделяется в особую форму (рис. 4). Но такой изолированный процесс встречается крайне редко. В основном он сочетается с поражениями периферических суставов. Считается, что при этой форме заболевания поражаются ногтевые пластины.

У 5% пациентов с ПсА наблюдается симметричное ревматоидоподобное поражение пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей. В дебюте

Рис. 3. Осевой артрит. Сосискообразная деформация второго пальца стопы  
Fig. 3. Axial arthritis. Sausage-shaped deformation of second toe



Рис. 4. Артрит дистальных межфаланговых суставов. Псориагическое поражение ногтевых пластин  
Fig. 4. Distal digital joints arthritis. Psoriatic involvement of nail beds



заболевания, когда еще отсутствует кожный синдром, этот вариант легко перепутать с серонегативным полиартикулярным вариантом ЮИА [4, 6].

Мутилирующий (обезображивающий) артрит является своеобразной формой ПсА и проявляется тяжелым деструктивным артритом дистальных отделов конечностей, преимущественно пальцев кистей и стоп (рис. 5). В результате остеолиза пальцы укорачиваются, развивается их характерная деформация [6].

У 40% пациентов с ПсА происходит вовлечение в процесс позвоночника (псориатический спондилит), причем чаще сочетающееся с артритом периферических суставов. Если же этот вариант протекает изолированно, то по своей тяжести он может сравниться с ювенильным спондилоартритом.

В разгар заболевания (через 5 лет от начала наблюдения) у 34 (41%) из 83 пациентов диагностировался симметричный ревматоидоподобный артрит, у 20 (24,1%) — асимметричный олигоартрит, у 20 (24,1%) — спондилоартрит с поражением периферических суставов (голеностопных, коленных, межфаланговых), у 9 (10,8%) — мутилирующий артрит.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, мы можем сказать, что клиническая картина псориатического артрита оказалась крайне вариабельной. Среди наших больных превалировали девочки. У обсле-

Рис. 5. Мутилирующий артрит

Fig. 5. Arthritis mutilans



дованных детей отсутствовал второй пик заболеваемости, что отличается от данных других авторов.

Практически у трети детей кожные изменения предшествовали развитию артрита. В то же время, по литературным данным, кожный синдром предшествует суставному у 75% пациентов.

В дебюте заболевания у большинства пациентов преобладал асимметричный олигоартрит. В дальнейшем наблюдалась трансформация суставного синдрома с превалированием симметричного ревматоидоподобного артрита.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Katsambas A., Lotti T., Dessinioti C. et al. *European handbook of dermatological treatments*. Springer; 2015. 1523 p.
2. Молочков В.А., Якубовская Е.С., Мылов Н.М. и др. Псориаз и псориатический артрит. Клиника, диагностика, лечение. М.: МОНИКИ; 2015. 26 с. [Molochkov V.A., Yakubovskaya E.S., Mylov N.M. et al. *Psoriasis and psoriatic arthritis. Clinical profile, diagnosis and management*. М.: МОНИКИ; 2015. 26 p. (in Russian)]
3. Адашкевич В.П., Катина М.А. Клинические особенности псориаза у детей и подростков. Педиатрия (Приложение к журналу *Consilium Medicum*). 2018; 2: 83–8. [Adaskevich V.P., Katina M.A. *Clinical peculiarities of psoriasis in children and adolescents*. *Pediatrics (Supple Consilium Medicum)*. 2018; 2: 83–8. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2413-8460\_2018.2.83-88
4. Чебышева С.Н. Псориатический артрит. В кн.: Генне Н.А., Подчерняева Н.С., Лыскина Г.А., ред. *Руководство по детской ревматологии*. М.: ГЭОТАР-МЕДИА; 2011: 285–99. [Chebysheva S.N. *Psoriatic arthritis*. In: *Genne N.A., Podchernyaeva N.S., Lyskina G.A., eds. A guide in paediatric rheumatology*. М.: GEOTAR-MEDIA; 2011: 285–99. (in Russian)]
5. Gelfand J.M., Gladman D.D., Mease P.J. et al. *Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States*. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53(4): 573. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.03.046
6. Prakken B.J., Martini A., Malattia C. *Juvenile idiopathic arthritis: pathogenesis and clinical aspects*. *EULAR Textbook on Paediatric Rheumatology*. Amsterdam; 2018: 24.
7. Beukelman T., Kimura Y., Ilowite N.T. et al. *The new Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) registry: design, rationale, and characteristics of patients enrolled in the first 12 months*. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2017; 15(1): 30. DOI: 10.1186/s12969-017-0160-6
8. Horneff G., Klein A., Oommen P.T. et al. *Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry*. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016; 34(6): 1113–20.
9. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14(1): 78–94. [Alexeeva E.I. *Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment*. *Current Pediatrics*. 2015; 14(1): 78–94. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v14i1.1266
10. Севостьянов В.К., Жолобова Е.С., Мелик-Гусейнов Д.В. Структура ювенильного идиопатического артрита по данным регистра детей с ревматическими заболеваниями в Москве. *Рус. мед. журн. Медицинское обозрение*. 2017; 1: 6–10. [Sevostyanov V.K., Zholobova E.S., Melik-Huseynov D.V. *Structure of juvenile idiopathic arthritis according to the register of children with rheumatic diseases in Moscow*. *Rus. Med. J. Medical Review*. 2017; 1: 6–10. (in Russian)]

Поступила / Received: 28.07.2020

Принята к публикации / Accepted: 31.08.2020



# Качество жизни детей с болезнью Крона как потенциальный критерий мониторинга активности заболевания

А.Р. Тагирова, И.В. Сичинава, О.А. Савватеева, Е.В. Борисова

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** анализ динамики показателей активности болезни Крона (БК) и качества жизни (КЖ) детей 8–17 лет.

**Дизайн:** открытое проспективное нерандомизированное сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** Выполнена оценка КЖ у 37 практически здоровых детей и 28 детей с БК (17 мальчиков и 11 девочек). Активность заболевания (индекс Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) определяли по опроснику PedsQL 4.0 Generic Core Scales, который включает оценку состояния здоровья и активности, настроения детей, сложностей в общении, особенностей обучения в школе. Наблюдение проводили в течение 18 месяцев, исследуемые показатели оценивали в начале наблюдения (при первом обследовании), через 6, 12 и 18 месяцев. КЖ оценивали как сами дети, так и их родители, показатели были оценены в динамике и сопоставлены с активностью, длительностью заболевания, а также с наличием внекишечных проявлений болезни.

**Результаты.** У детей с БК 8–17 лет отмечается снижение показателей большинства шкал опросника PedsQL 4.0. Выявленные сдвиги наблюдаются и при оценке КЖ детьми, и по результатам опроса их родителей. Лечение этих пациентов сопровождается положительной динамикой КЖ, и данные изменения происходят параллельно со снижением индекса активности БК, что позволяет предположить возможность использования параметров КЖ для прогноза течения болезни и эффективности проводимого лечения у данного контингента больных.

Значения индекса PCDAI у обследуемых детей имели обратные статистически значимые корреляции умеренной силы с параметрами шкал «Физическая активность» ( $r = -0,412$ ), «Настроение» ( $r = -0,364$ ), «Психосоциальное функционирование» ( $r = -0,306$ ) и «Жизнь в школе» ( $r = -0,344$ ) и с общим показателем опросника PedsQL 4.0 ( $r = -0,406$ ). Длительность заболевания статистически значимо отрицательно связана с показателями шкал «Физическая активность» ( $r = -0,386$ ), «Настроение» ( $r = -0,423$ ), «Психосоциальное функционирование» ( $r = -0,345$ ), с интегральным показателем опросника PedsQL 4.0 ( $r = -0,397$ ), а наличие внекишечных проявлений заболевания умеренно отрицательно коррелировало со значениями шкал «Физическая активность» ( $r = -0,342$ ), «Жизнь в школе» ( $r = -0,431$ ) и общим показателем ( $r = -0,372$ ).

**Заключение.** Обязательным компонентом обследования и ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника должен стать мониторинг уровня КЖ, связанного со здоровьем, поскольку для этой категории больных характерно значительное его снижение относительно соответствующих показателей у здоровых сверстников.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, качество жизни, активность заболевания, внекишечные проявления.

**Вклад авторов:** Сичинава И.В. — создание концепции, постановка задачи исследования, анализ результатов и подготовка данных, написание текста статьи; Тагирова А.Р. — выполнение рутинной работы по систематизации материала, анализ результатов исследования и подготовка данных, написание текста статьи; Савватеева О.А., Борисова Е.В. — ведение пациентов и сбор материала для статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Тагирова А.Р., Сичинава И.В., Савватеева О.А., Борисова Е.В. Качество жизни детей с болезнью Крона как потенциальный критерий мониторинга активности заболевания. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 27–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-27-32

## Quality of Life of Children with Crohn's Disease as a Potential Criterion for Monitoring Disease Activity

A.R. Tahirova, I.V. Sichinava, O.F. Savvateeva, E.V. Borisova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 119991

## ABSTRACT

**Study Objective:** To analyse the activity dynamics of Crohn's disease (CD) and the quality of life (QoL) of children aged 8–17 years.

**Study Design:** Open prospective non-randomized comparative study.

**Materials and Methods.** The quality of life was assessed in 37 healthy children and 28 children with Crohn's disease (17 boys and 11 girls). Disease activity (Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) was determined using PedsQL 4.0 Generic Core Scales questionnaire which

Тагирова Аният Руфатовна (**автор для переписки**) — аспирант кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. <http://orcid.org/0000-0002-4809-2405>. Email: aniyat.tahirova@mail.ru

Сичинава Ирина Вениаминовна — д. м. н., профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. <http://orcid.org/0000-0002-6140-504X>. Email: sichinava@mail.ru

(Окончание на с. 28.)





comprises assessment of health and activity, child's attitude, problems with interpersonal relations, and progress at school. Observation spanned over 18 months; tests parameters were assessed at the beginning (first visit), after 6, 12 and 18 months. QoL was assessed by both children and their parents, the indicators were assessed over time and compared with the levels of activity, the duration of the disease, and the presence of extraintestinal manifestations of the disease.

**Study Results.** Children with CD aged 8–17 years demonstrated a decrease in the majority of PedsQL 4.0 parameters. The shifts are observed both when QoL is assessed by children and their parents. The therapy in these patients is accompanied by positive QoL dynamics; these changes occur in parallel with a decrease in the values of the CD activity index, suggesting the possibility of using the QoL parameters to predict the course of the disease and the effectiveness of the treatment in this population.

PCDAI values in subjects demonstrated moderate statistically significant negative correlations with "Physical activity" ( $r = -0.412$ ), "Attitude" ( $r = -0.364$ ), "Psychosocial functioning" ( $r = -0.306$ ) and "School life" ( $r = -0.344$ ) and the overall PedsQL 4.0 values ( $r = -0.406$ ). The duration of the disease has statistically significant negative correlation with "Physical activity" ( $r = -0.386$ ), "Attitude" ( $r = -0.423$ ), "Psychosocial functioning" ( $r = -0.345$ ), and the integral PedsQL 4.0 value ( $r = -0.397$ ); the presence of extraintestinal manifestations demonstrated moderate negative correlation with "Physical activity" ( $r = -0.342$ ), "School life" ( $r = -0.431$ ) and overall value ( $r = -0.372$ ).

**Conclusion.** Monitoring of the health-related quality of life should become a mandatory component of the examination and management of children with inflammatory bowel diseases, since this category of patients is characterized by a significant decrease relative to the corresponding indicators in healthy peers.

**Keywords:** inflammatory bowel disorder, Crohn's disease, quality of life, disease activity, extraintestinal manifestations.

**Contributions:** Sichinava, I.V. — concept, study objectives, results analysis and data preparation, text of the article; Tahirova, A.R. — routine material systematisation, study results analysis and data preparation, text of the article; Savvateeva, O.F. and Borisova, E.V. — management of the patient and collection of materials of the article.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Tahirova A.R., Sichinava I.V., Savvateeva O.F., Borisova E.V. Quality of Life of Children with Crohn's Disease as a Potential Criterion for Monitoring Disease Activity. *Doctor.Ru.* 2020; 19(10): 27–32. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-27-32

## ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — группа хронических заболеваний (болезнь Крона (БК) и язвенный колит), характеризующихся воспалением слизистой оболочки ЖКТ, которое проявляется периодами обострения и ремиссии [1, 2]. Распространенность и заболеваемость ВЗК во всем мире растет, в последние годы ее уровень составляет от 4 до 11 случаев на 100 000 населения [3]. В возрасте до 20 лет приблизительно у 25–30% пациентов выявляется БК, у 20–25% — язвенный колит [2, 3].

Более чем у 75% детей с БК отмечаются нарушения роста и недостаток массы тела [4, 5]. Причинами этих нарушений являются анорексия, мальабсорбция, воспаление в кишечнике, а также проводимое медикаментозное лечение. Наблюдается снижение физической активности детей с БК, которое, как полагают, связано в значительной мере с уменьшением мышечной массы [6].

На сегодняшний день выполнен ряд исследований, посвященных оценке качества жизни (КЖ) пациентов с ВЗК, и согласно их результатам, у большинства больных показатели КЖ значительно снижены по сравнению с соответствующими характеристиками в общей популяции [2, 4, 7, 8].

Показано, что для детей и подростков с ВЗК, в том числе с БК, характерны нарушения взаимоотношений в семье [9], ограниченное участие в общественной деятельности, расстройства эмоционального спектра, проблемы в учебе, более частые пропуски занятий [8, 9]. Имеются сообщения о более высокой частоте психических расстройств, особенно тревожности и депрессии, у детей, страдающих ВЗК, по сравнению с таковой среди здоровых детей [10], у этой категории пациентов снижена самооценка, отмечаются сложности социального взаимодействия с другими детьми [11].

В качестве одного из наиболее удобных и надежных инструментов оценки КЖ детей, страдающих различными заболеваниями, в настоящее время рассматривается опросник PedsQL 4.0 Generic Core Scales, перевод которого на русский язык признан валидным [12]. Однако следует отметить, что сообщения об оценке КЖ в педиатрической популяции больных БК, в том числе с применением данного опросника, в доступной литературе единичны. Недостаточно изучены взаимосвязи нарушений КЖ у таких больных с клиническими проявлениями и уровнем активности заболевания.

**Цель исследования:** анализ динамики показателей активности БК и КЖ у детей 8–17 лет.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2017–2020 гг. на базе Университетской детской клинической больницы и кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет) проведено открытое проспективное нерандомизированное сравнительное исследование: выполнена оценка КЖ у 37 практически здоровых детей (группа 1, контрольная) и 28 детей с БК (17 мальчиков и 11 девочек), которые составили группу 2. Средний возраст детей, включенных в исследование, —  $12,5 \pm 4,2$  года (от 8 до 17 лет).

Диагноз у детей с БК был поставлен на основании комплексного обследования, включающего клинико-лабораторные данные и результаты эндоскопического обследования на основании рекомендаций по диагностике и лечению БК у детей (2016) [13].

При этом в исследование не включали детей, у которых была достигнута стойкая ремиссия основного заболевания на момент начала исследования, а также при наличии

*Савватеева Ольга Александровна — аспирант кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN:1052-7020. <http://orcid.org/0000-0003-4919-9332>. E-mail: olya-benda@mail.ru*

*Борисова Елена Васильевна — к. м. н., заведующая гастроэнтерологическим отделением Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. <http://orcid.org/0000-0003-4893-6185>. E-mail: bor-lena@yandex.ru*  
(Окончание. Начало см. на с. 27.)

сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на течение основного заболевания, исказить клиническую картину и результаты лабораторно-инструментальной диагностики.

Активность БК оценивали с применением клинко-лабораторного индекса Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) [13].

Средняя длительность заболевания у детей с БК составила 5,7 (2,9; 8,5) года. В процессе наблюдения осуществляли сравнительную оценку показателей КЖ детей с помощью опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales для возрастной группы 8–17 лет, шкалы которого предусматривают возможность оценить уровень КЖ ребенка по следующим составляющим: физическая активность, настроение, психосоциальное функционирование, общение, жизнь в школе. Пациентам предлагалось оценить ситуации, в которых они испытывали трудности в течение последнего месяца. При этом КЖ оценивали самостоятельно как дети, так и родители.

Параметры КЖ были определены в динамике и сопоставлены с активностью, длительностью заболевания, а также наличием внекишечных проявлений болезни.

Лечение всех детей с БК проводили в соответствии с клиническими рекомендациями [13]. Терапия была направлена на индукцию ремиссии, профилактику рецидивов, предупреждение прогрессирования и развития осложнений, в том числе требующих хирургического вмешательства.

С целью индукции ремиссии в качестве препаратов первой линии в зависимости от тяжести атаки и наличия внекишечных проявлений назначали системные и/или топические ГКС — препараты преднизолона. Дозы рассчитывали на основании массы тела детей; они, как правило, составляли до 40 мг/сут с постепенным снижением по 10 мг/нед в виде монотерапии либо в комбинации с иммуносупрессивными лекарственными средствами — азатиоприном в дозе 2–2,5 мг/кг/сут, 6-меркаптопурином в дозе 1,5 мг/кг/сут или метотрексатом в дозе до 15 мг/м<sup>2</sup>/нед [13].

При неэффективности или плохой переносимости терапии первой линии к лечению по показаниям добавляли иммуносупрессорные и/или генно-инженерные биологические препараты (инфликсимаб и адалимумаб). Дозу препарата определяли на основании массы тела ребенка.

Наблюдение за пациентами, включенными в исследование, проводили в течение 18 месяцев, исследуемые показатели оценивали в начале наблюдения (при первом обследовании), через 6, 12 и 18 месяцев.

Анализ результатов исследования выполнен с помощью пакетов программного обеспечения Statsoft Statistica 10 и Microsoft Excel 2016. Выбор основных характеристик и статистических критериев при их сравнении осуществляли после изучения распределения признака и его сравнения с распределением Гаусса по критерию Колмогорова — Смирнова. Поскольку выявленное распределение признаков отличалось от нормального, для дальнейшей работы с полученными данными использовали непараметрические методы.

Количественные данные описаны в виде  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ , где  $Me$  — медиана;  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$  — нижний и верхний квартили. Качественные параметры представлены в виде частот встречаемости признаков в процентах от общего числа пациентов. Значения количественных показателей в группах больных (несвязанные выборки) сравнивали с использованием критерия Манна — Уитни.

Поиск взаимосвязей характеристик КЖ с показателями активности заболевания проводили с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Спирмена.

Различия считались статистически значимыми при недостижении  $p$  порогового значения уровня статистической значимости нулевой гипотезы (альфа), равного 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ основных клинических проявлений заболевания у детей с БК показал, что наиболее частыми симптомами были боль в животе и болезненность при пальпации живота. У некоторых детей наблюдались внекишечные проявления заболевания: отмечено 2 (7,1%) случая первичного склерозирующего холангита, у 7 (25,0%) больных — поражения суставов.

Изучение активности заболевания у пациентов с БК свидетельствовало о том, что до начала исследования величина индекса PCDAI составила 38,8 (34,7; 41,7) балла. В процессе наблюдения отмечалось клинически значимое снижение активности БК: через 6 мес — до 22,5 (18,6; 25,8) балла. При этом значение данного показателя было статистически значимо ( $p = 0,043$ ) ниже исходного уровня.

Спустя год после начала наблюдения индекс PCDAI снизился до 14,9 (12,9; 18,3) балла, а через 18 мес — до 11,2 (9,3; 15,9) балла, что было статистически значимо меньше значения до начала наблюдения, а также показателя через 6 мес ( $p = 0,018$  и  $p = 0,004$  соответственно).

Результаты исходных оценок уровня КЖ детей (при первичном обследовании) приведены в *таблице 1*. Отмечено существенное снижение ( $p < 0,05$ ) показателей КЖ детей с БК по всем шкалам опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales при оценке как детьми, так и их родителями. Значения всех шкал у пациентов были статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ) таковых в контрольной группе. При этом оценки, данные родителями, были несколько ниже оценок самих детей, но статистически значимые различия между этими значениями отсутствовали.

Изучение динамики показателей КЖ детей, включенных в исследование, свидетельствовало о постепенном повышении параметров PedsQL 4.0 Generic Core Scales и по оценкам больных БК, и согласно результатам опроса их родителей. При этом первым реагировал показатель шкалы «Настроение».

При оценке детьми значение общего показателя опросника через 6 мес от начала наблюдения несколько увеличилось, хотя в этот срок статистически значимые отличия от исходного уровня не отмечены. Через 12 мес значение данного параметра КЖ составило 69,1 (62,0; 70,2) балла, спустя 18 мес оно возросло до 70,8 (62,4; 81,5) балла, оба значения статистически значимо превышали исходный показатель (соответственно  $p = 0,016$  и  $p = 0,011$ ).

Анализ оценок КЖ детей с БК, которые были даны их родителями, также показал постепенное возрастание общего показателя опросника, при этом значение данного параметра статистически значимо ( $p = 0,020$ ) увеличилось от 60,8 (51,3; 74,8) (исходно) до 63,2 (56,3; 74,0) балла через 6 мес после начала наблюдения. Спустя год величина параметра достигла 69,1 (62,4; 78,4) балла, а через 18 мес оставалась практически на том же уровне — 70,3 (62,2; 81,4) балла (*табл. 2*).

При этом показатели шкал опросника «Психосоциальное функционирование», «Общение» и «Жизнь в школе» не отличались от соответствующих параметров у здоровых детей, в то время как значения шкал «Физическая активность», «Настроение» и общий показатель опросника были статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ), чем в контрольной группе.

**Показатели опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales пациентов с болезнью Крона (БК) до начала наблюдения, баллы, Ме (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**  
**PedsQL 4.0 Generic Core Scales values in patients with Crohn's disease (CD) prior to observation, points, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**

Шкалы PedsQL 4.0 Generic Core Scales / PedsQL 4.0 Generic Core Scales	Группа 1 (контрольная) / Group 1 (Control) (n = 37)	Группа 2 (дети с БК) / Group 2 (Children with CD) (n = 28)	Оценка родителями детей с БК / Assessment of children with CD by parents (n = 28)
Общий показатель / Overall value	83,5 (71,3; 94,2)	64,1 (56,7; 76,1)*	60,8 (51,3; 74,8)
Психосоциальное функционирование / Psychosocial functioning	82,9 (72,6; 93,0)	67,3 (58,2; 80,9)*	57,5 (48,1; 69,4)
Физическая активность / Physical activity	91,9 (78,5; 98,2)	66,7 (55,9; 81,4)*	60,7 (52,0; 74,9)
Настроение / Attitude	78,2 (65,4; 90,7)	62,1 (51,0; 75,2)*	52,9 (41,3; 67,5)
Общение / Interpersonal relations	88,5 (80,3; 95,9)	79,3 (69,2; 89,3)*	71,2 (60,2; 84,9)
Жизнь в школе / School life	76,9 (66,3; 87,6)	61,4 (50,8; 74,5)*	56,1 (43,7; 72,5)

\* Здесь и в таблице 2: отличия от группы 1 (контрольной) статистически значимы по критерию Манна — Уитни (p < 0,05).

\* Here and table 2: differences vs. group 1 (controls) are statistically significant, Mann-Whitney test (p < 0.05).

**Показатели опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales пациентов с болезнью Крона (БК) через 18 месяцев после начала наблюдения, баллы, Ме (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**  
**PedsQL 4.0 Generic Core Scales values in patients with Crohn's disease (CD) after 18 months of observation, points, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**

Шкалы PedsQL 4.0 Generic Core Scales / PedsQL 4.0 Generic Core Scales	Группа 1 (контрольная) / Group 1 (Control) (n = 37)	Группа 2 (дети с БК) / Group 2 (Children with CD) (n = 28)	Оценка родителями детей с БК / Assessment of children with CD by parents (n = 28)
Общий показатель / Overall value	83,5 (71,3; 94,2)	70,8 (62,4; 81,5)*	70,3 (62,2; 81,4)
Психосоциальное функционирование / Psychosocial functioning	82,9 (72,6; 93,0)	78,2 (65,1; 84,4)	74,0 (63,3; 78,4)
Физическая активность / Physical activity	91,9 (78,5; 98,2)	77,2 (62,7; 85,9)*	69,3 (60,3; 80,5)
Настроение / Attitude	78,2 (65,4; 90,7)	68,4 (60,2; 78,2)*	64,0 (58,4; 78,1)
Общение / Interpersonal relations	88,5 (80,3; 95,9)	87,2 (75,2; 96,5)	88,1 (72,8; 94,7)
Жизнь в школе / School life	76,9 (66,3; 87,6)	70,7 (61,5; 82,8)	68,0 (58,5; 78,2)

Поиск взаимосвязей показателей КЖ с характеристиками клинической активности БК с помощью корреляционного анализа показал, что значения индекса PCDAI у обследуемых детей имели обратные статистически значимые корреляции умеренной силы с параметрами шкал «Физическая активность» (r = -0,412), «Настроение» (r = -0,364), «Психосоциальное функционирование» (r = -0,306) и «Жизнь в школе» (r = -0,344) (табл. 3). В то же время значимых корреляций для шкалы «Общение» с уровнем активности заболевания не было. При этом величина индекса PCDAI также отрицательно статистически значимо ассоциирована с общим показателем опросника PedsQL 4.0 (r = -0,406).

Установлено, что длительность заболевания значимо отрицательно связана с показателями шкал «Физическая активность» (r = -0,386), «Настроение» (r = -0,423), «Психосоциальное функционирование» (r = -0,345), а также интегральным показателем опросника PedsQL 4.0 (r = -0,397).

Наличие внекишечных проявлений заболевания умеренно отрицательно коррелировало со значениями шкал

«Физическая активность» (r = -0,342), «Жизнь в школе» (r = -0,431) и общим показателем опросника (r = -0,372).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное изучение уровня КЖ у пациентов, включенных в исследование, позволило выявить снижение показателей различных шкал опросника PedsQL 4.0 при оценке как самими детьми с БК, так и их родителями. Результаты корреляционного анализа подтвердили наличие ряда статистически значимых отрицательных взаимосвязей умеренной силы между клиническими характеристиками заболевания, с одной стороны, и показателями качества жизни детей с БК — с другой. Значения ряда шкал опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales значимо связаны с индексом активности БК, а также с длительностью болезни и наличием внекишечных проявлений.

Следует отметить, что в настоящее время механизмы, лежащие в основе взаимосвязей изменений КЖ у детей с ВЗК и параметров активности заболевания, до настоящего времени изучены недостаточно. Z. Ojeda, C. Cofré (2018)



**Взаимосвязь показателей качества жизни с активностью, длительностью заболевания и наличием внекишечных проявлений у пациентов с болезнью Крона (коэффициенты корреляции Спирмена)**

**Interrelation between quality of life and activity, duration of disease and presence of extraintestinal manifestations in patients with Crohn's disease (Spearman correlation coefficients)**

Шкалы PedsQL 4.0 Generic Core Scales / PedsQL 4.0 Generic Core Scales	Pediatric Crohn's Disease Activity Index	Длительность заболевания / Duration of disease	Наличие внекишечных проявлений заболевания / Presence of extraintestinal manifestations
Психосоциальное функционирование / Psychosocial functioning	-0,306 (p = 0,045)	-0,345 (p = 0,029)	-0,288 (p = 0,082)
Физическая активность / Physical activity	-0,412 (p = 0,011)	-0,386 (p < 0,001)	-0,342 (p = 0,021)
Настроение / Attitude	-0,364 (p = 0,025)	-0,423 (p = 0,009)	-0,263 (p = 0,132)
Общение / Interpersonal relations	-0,229 (p = 0,018)	-0,205 (p = 0,176)	-0,187 (p = 0,128)
Жизнь в школе / School life	-0,344 (p = 0,003)	-0,218 (p = 0,212)	-0,431 (p = 0,005)
Общий показатель / Overall value	-0,406 (p < 0,001)	-0,397 (p = 0,023)	-0,372 (p < 0,001)

предложили рассматривать активность заболевания как фактор, связанный с КЖ. По мнению авторов, понимание того, какие патогенетические и клинические факторы у больных ВЗК значимо связаны с уровнем КЖ, позволит обосновать необходимость выполнения тех или иных лечебных мероприятий. Это, в свою очередь, поможет повысить КЖ данного контингента больных [14].

Ремитирующий характер заболевания и частые его рецидивы у педиатрических больных с ВЗК оказывают значительное воздействие на КЖ. Поиск ассоциаций между клиническими проявлениями заболевания и показателями КЖ у детей показал, что значения большинства шкал опросника коррелируют с основными клиническими характеристиками течения БК. Полученные данные согласуются с результатами других авторов. Так, M. van der Have и соавт. (2015) выявили взаимосвязь между внекишечными проявлениями заболевания и эмоциональным состоянием больных. Показано, что для пациентов, длительно страдающих ВЗК, характерен более низкий уровень КЖ [15].

В нашем исследовании установлено, что длительность заболевания статистически значимо отрицательно связана в большей степени с показателями шкал «Физическая активность» и «Настроение», а также общим показателем опросника. С большинством шкал PedsQL 4.0 также связаны активность заболевания (индекс PCDAI) и наличие внекишечных проявлений ВЗК.

Проведенное нами исследование показало, что оценки КЖ, данные родителями обследуемых детей, были несколько ниже оценок самих детей, но статистически значимых различий между ними не было. Важную роль в успешном ведении детей с ВЗК отводят родителям M. Bramuzzo и соавт. (2019). По их мнению, изменения психологического благополучия родителей могут повлиять на уровень КЖ этих пациентов. Авторы продемонстрировали, что выраженность родительского дистресса имела наиболее существенную корреляцию с уровнем КЖ (по Health-related quality of life) у детей,

а также была связана с активностью болезни и недавними обострениями ВЗК. При многофакторном регрессионном анализе установлено, что вклад «родительских факторов» в дисперсию показателей КЖ у детей составил не более 20% [16].

По нашему мнению, следует согласиться с выводом авторов о необходимости осуществления мероприятий, направленных на коррекцию родительского дистресса, при ведении детей с ВЗК.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в ходе обследования детей с ВЗК педиатр должен оценивать наличие социально-психологических стрессовых факторов у каждого ребенка, опрашивать родителей об успеваемости и посещаемости школы детьми.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты говорят о том, что у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) 8–17 лет отмечается снижение качества жизни (КЖ), согласно результатам обследования с применением опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Наиболее значимые изменения касаются физической активности, настроения и психосоциального функционирования.

Выявленные сдвиги наблюдаются и при оценке КЖ детьми с болезнью Крона (БК), и при опросе их родителей. Лечение пациентов сопровождается положительной динамикой уровня КЖ, при этом первым реагирует показатель настроения детей. Указанные изменения происходят параллельно со снижением индекса активности БК, что позволяет предположить возможность использования параметров КЖ для прогноза течения болезни и эффективности проводимого лечения у данного контингента больных.


Обязательным компонентом обследования и ведения детей с ВЗК должен стать мониторинг КЖ, связанного со здоровьем, поскольку для этой категории больных характерно значительное его снижение относительно соответствующих показателей у здоровых сверстников.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Carroll M.W., Kuenzig M.E., Mack D.R. et al. The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: children and adolescents with IBD. *J. Can. Assoc. Gastroenterol.* 2019; 2(suppl.1): S49–67. DOI: 10.1093/jcag/gwy056
- Knowles S.R., Keefer L., Wilding H. et al. Quality of life in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-

analyses — part II. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018; 24(5): 966–76. DOI: 10.1093/ibd/izy015

- Lemberg D.A., Day A.S. Crohn disease and ulcerative colitis in children: an update for 2014. *J. Paediatr. Child Health.* 2015; 51(3): 266–70. DOI: 10.1111/jpc.12685
- Goldstein-Leever A., Bass J.A., Goyal A. et al. Health-related quality of life predicts psychology referral in youth with inflammatory

- bowel disease. *J. Pediatr. Nurs.* 2019; 47: 73–7. DOI: 10.1016/j.pedn.2019.04.016
5. Gasparetto M., Guariso G. Crohn's disease and growth deficiency in children and adolescents. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(37): 13219–33. DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13219
  6. Werkstetter K.J., Ullrich J., Schatz S.B. et al. Lean body mass, physical activity and quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease and in healthy controls. *J. Crohns Colitis.* 2012; 6(6): 665–73. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.11.017
  7. Cioffi I., Imperatore N., Di Vincenzo O. et al. Association between health-related quality of life and nutritional status in adult patients with Crohn's disease. *Nutrients.* 2020; 12(3): 746. DOI: 10.3390/nu12030746
  8. Gallo J., Grant A., Otley A.R. et al. Do parents and children agree? Quality-of-life assessment of children with inflammatory bowel disease and their parents. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014; 58(4): 481–5. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000236
  9. Sehgal P., Ungaro R.C., Foltz C. et al. High levels of psychological resilience associated with less disease activity, better quality of life, and fewer surgeries in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2020; 26(1): 196–201. DOI: 10.1093/ibd/izaa196
  10. Reigada L.C., Hoogendoorn C.J., Walsh L.C. et al. Anxiety symptoms and disease severity in children and adolescents with Crohn disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 60(1): 30–5. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000552
  11. Marinelli C., Savarino E., Inferrera M. et al. Factors influencing disability and quality of life during treatment: a cross-sectional study on IBD patients. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2019; 2019: 5354320. DOI: 10.1155/2019/5354320
  12. Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Альбицкий В.Ю. и др. Надежность, валидность и чувствительность русских версий опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module. *Вопросы современной педиатрии.* 2009; 8(1): 30–40. [Denisova R.V., Alexeeva E.I., Al'bitsky V.Yu. et al. Reliability, validity and sensitivity of Russian versions of PedsQL Generic Core Scale and PedsQL Rheumatology Module Questionnaires. *Current Pediatrics.* 2009; 8(1): 30–40. (in Russian)]
  13. Корниенко Е.А., Потапов А.С., Бельмер С.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у детей (проект). *Вопросы детской диетологии.* 2017; 15(5): 50–77. [Kornienko E.A., Potapov A.S., Belmer S.V. et al. Guidelines for diagnosis and treatment of Crohn's disease in children (project). *Pediatric Nutrition.* 2017; 15(5): 50–77. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2017-5-50-77
  14. Ojeda Z.C., Cofré D.C. Health related quality of life in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Rev. Chil. Pediatr.* 2018; 89(2): 196–201. DOI: 10.4067/S0370-41062018000200196
  15. van der Have M., Brakenhoff L.K., van Erp S.J. et al. Back/joint pain, illness perceptions and coping are important predictors of quality of life and work productivity in patients with inflammatory bowel disease: a 12-month longitudinal study. *J. Crohns Colitis.* 2015; 9(3): 276–83. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju025
  16. Bramuzzo M., De Carlo C., Arrigo S. et al. Parental psychological factors and quality of life of children with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020; 70(2): 211–17. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002548 

Поступила / Received: 18.10.2020

Принята к публикации / Accepted: 13.11.2020



# Синдром Швахмана — Даймонда: современные генетические аспекты заболевания из группы рибосомопатий

М.Г. Ипатова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская детская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** проанализировать новые мутации в генах *DNAJC21*, *EFL1*, *SRP54*, приводящие к нарушению биогенеза рибосом и проявляющиеся клиническими симптомами, схожими с синдромом Швахмана — Даймонда (СШД).

**Основные положения.** СШД относится к заболеваниям из группы рибосомопатий и характеризуется экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, нарушением гемопоэза, скелетными аномалиями и высоким риском развития миелодиспластического синдрома и острого миелоидного лейкоза. Около 90% пациентов с СШД имеют биаллельные мутации в гене *SBDS*. Однако у 10–20% пациентов с симптомокомплексом, характерным для СШД, патогенные варианты в гене *SBDS* не идентифицируются, что послужило причиной поиска других генов-кандидатов. К наследственным заболеваниям, связанным с дефектами созревания, нарушением структуры или функции рибосом и рибонуклеопротеиновых комплексов, помимо СШД, относят анемию Даймонда — Блекфена, гипоплазию хрящей и волос (метафизарную хондродисплазию, тип Мак-Кьюсика), врожденный дискератоз, 5q-синдром и другие. Эти синдромы имеют общие характеристики с СШД. Все заболевания связаны с костномозговой недостаточностью по меньшей мере одной линии гемопоэза. Все пять перечисленных синдромов ассоциируются с повышенным риском развития рака.

**Заключение.** СШД — это генетически детерминированное заболевание из группы рибосомопатий. Рибосомопатии обусловлены мутациями в генах, участвующих в синтезе рибосомальных белков и факторов, которые функционируют на различных стадиях их сборки, вызывают широкий спектр клинических фенотипов, включая злокачественные гематологические заболевания и рак. В клинической практике традиционно диагноз СШД устанавливают по характерным клиническим симптомам и при наличии патогенных мутаций в гене *SBDS*. Относится ли СШД к генетически гетерогенным заболеваниям из группы рибосомопатий, или мутации в других генах, приводящих к нарушению биогенеза рибосом, вызывают СШД-подобные симптомы, остается вопросом дискуссионным и требует дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** синдром Швахмана — Даймонда, гены, *SBDS*, *DNAJC21*, *EFL1*, *SRP54*, рибосомопатия.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Ипатова М.Г. Синдром Швахмана — Даймонда: современные генетические аспекты заболевания из группы рибосомопатий. Докт.ру. 2020; 19(10): 33–36. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-33-36

## Shwachman – Diamond Syndrome: Modern Genetic Aspects of a Ribosomopathy

М.Г. Ipatova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

<sup>2</sup> N.F. Filatov Municipal Clinical Children Hospital of Moscow Department of Health; 15 Sadovaya-Kudrinskaya Str., Moscow, Russian Federation 123001

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To analyse new *DNAJC21*, *EFL1*, *SRP54* mutations causing ribosome biogenesis defects and presenting with clinical symptoms similar to the symptoms of Shwachman – Diamond syndrome (SDS).

**Key Points.** SDS is a ribosomopathy and is characterised by pancreatic exocrine insufficiency, defective hematopoiesis, musculoskeletal anomalies, and a high risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. About 90% of SDS patients have biallelic *SBDS* mutations. However, 10–20% of patients with a set of symptoms typical of SDS did not have any pathovars in *SBDS* gene; therefore, we searched for other candidate genes. In addition to SDS, genetic disorders associated with defected maturation, deficient structure or function of ribosomes and ribonucleoprotein complexes include Diamond – Blackfan anemia, cartilage and hair hypoplasia (McKusick type metaphyseal chondrodysplasia), congenital diskieratosis, 5q-syndrome, and others. These syndromes are similar to SDS. All these conditions are associated with medullary deficiency at least in one hematopoiesis chain. All five conditions are associated with a high risk of cancer.

**Conclusion.** SDS is a genetically determined condition belonging to ribosomopathies. Ribosomopathies are caused by mutations in genes that participate in the synthesis of ribosomal proteins and factors, functioning at various stages of their assembly, and give origin to a number of clinical phenotypes, including haematological malignancies and cancer. In clinical practice, SDS is diagnosed on the basis of typical clinical

Ипатова Мария Георгиевна — к. м. н., руководитель гепатобилиарного центра ГБУЗ «ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ», доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина педиатрического факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN:1837-5380. <http://orcid.org/0000-0003-0295-4820>. E-mail: mariachka1@mail.ru





symptoms and if pathogenic *SBDS* mutations are present. The issue whether SDS is a genetic heterogeneous ribosomopathy or a mutation of other genes causing defective ribosome synthesis and SDS-like symptoms, is disputable and requires further research.

**Keywords:** Shwachman – Diamond syndrome, genes, *SBDS*, *DNAJC21*, *EFL1*, *SRP54*, ribosomopathy.

**Conflict of interest:** The authors declares that she does not have any conflict of interests.

**For citation:** Ipatova M.G. Shwachman — Diamond Syndrome: Modern Genetic Aspects of a Ribosomopathy. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 33–36. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-33-36

Синдром Швахмана — Даймонда (СШД; Shwachman — Diamond syndrome, OMIM 260400) — редкое мультисистемное заболевание, характеризующееся преимущественно нарушением гемопоэза, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, задержкой физического развития и аномалиями костной системы [1–3]. Помимо вышеописанных симптомов, при СШД имеются иммунологические нарушения, поражение печени в виде повышения активности трансаминаз, повреждение эмали зубов, нейрокогнитивные расстройства и другие симптомы [4, 5]. СШД ассоциируется с высоким риском развития миелодиспластического синдрома (МДС) и злокачественных трансформаций, особенно в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [6, 7].

Болезнь названа в честь врачей Гарри Швахмана (Harry Shwachman) и Луиса Даймонда (Louis Diamond), которые в 1964 г. описали сочетанную патологию недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы с гипоплазией костного мозга у трех детей из одной семьи [1].

Распространенность СШД составляет 1 на 76 тыс. населения [8]. Заболеваемость СШД в итальянской популяции составила 1 на 168 тыс. новорожденных [9].

В регистре National Cancer Institute Inherited Bone Marrow Failure Syndromes среди 530 пациентов с недостаточностью костного мозга (анемией Фанкони, врожденным дискератозом, анемией Даймонда — Блекфена и СШД) лишь у 35 (6,6%) человек зарегистрирован СШД [10]. В Канадском регистре из 125 пациентов с недостаточностью кроветворения с СШД наблюдались 34 (27,2%) [11].

Распространенность СШД в России неизвестна. При анализе эпидемиологических показателей из 2728 больных, зарегистрированных в базе первичных иммунодефицитных состояний, в регистр включены 38 детей с СШД [12].

Около 90% пациентов с клиническими симптомами СШД имеют биаллельные патогенные варианты в высоко консервативном гене *SBDS*, который локализован на длинном плече 7 хромосомы (7q11) [2]. Этот ген состоит из 5 экзонов, кодирующих белок SBDS из 250 аминокислотных остатков [2]. Соседний псевдоген *SBDSP* на 97% гомологичен с геном *SBDS*, но содержит делеции и изменения нуклеотидов, которые препятствуют образованию функционального белка. Приблизительно у 75% больных СШД выявлены патогенные варианты, возникающие в результате конверсии гена с псевдогеном [2].

Наиболее частыми мутациями в гене *SBDS* являются с.258+2T>C и с.183\_184delTAinsCT [13–15]. Мутация 258+2T>C нарушает донорский сайт сплайсинга в интроне 2, в то время как изменение динуклеотида 183–184TA→CT приводит к стоп-кодону в рамке считывания (K62X) и, как следствие, укорочению белка SBDS. На сегодняшний день не идентифицирован ни один человек, гомозиготный по динуклеотидному варианту (183–184TA→CT), так как эта патогенная мутация ведет к полному отсутствию функционального белка SBDS и несовместима с жизнью [2]. Эти данные согласуются с результатами исследований на мышах, у которых абляция белка SBDS была для эмбрионов смертельной [16].

Помимо патогенных вариантов с.258+2T>C и с.183\_184delTAinsCT, описаны различные делеции, инсерции, миссенс-, нонсенс-варианты и точечные мутации в гене *SBDS* [14, 17, 18].

У 10–20% пациентов с СШД не идентифицируются мутации в гене *SBDS* [2, 4, 11, 19], что послужило причиной поиска других генов-кандидатов.

В настоящее время описаны патогенные варианты в генах *DNAJC21* или *EFL1* у пациентов с клиническим фенотипом СШД [19–21]. У 4 больных с костномозговой недостаточностью, задержкой внутриутробного роста и/или низким ростом выявлены биаллельные мутации в гене *DNAJC21*. У одного из этих пациентов в возрасте 12 лет развился ОМЛ (мегакариоцитарный подтип, ОМЛ-М7) [20]. В другом исследовании у 4 человек из трех неродственных семей, которым был поставлен клинический диагноз СШД, также обнаружены биаллельные мутации в гене *DNAJC21* [21].

В исследовании Р. Stepensky и соавт. (2017) у 6 пациентов с панцитопенией, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы и скелетными аномалиями выявили мутации в гене *EFL1*: 4 пациента были гомозиготными по варианту р.R1095Q и 2 пациента — гомозиготными по варианту р.M882K в *EFL1* [22].

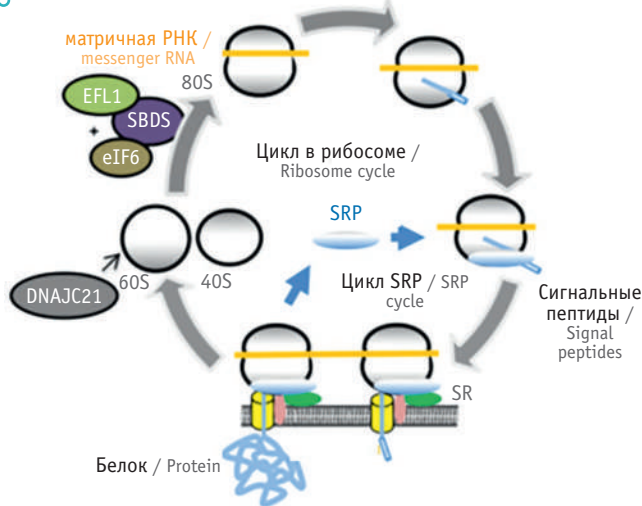
В 2017 г. R. Carapito и соавт. описали вариант миссенс-мутации *de novo* в гене *SRP54* у 3 различных пациентов с врожденной нейтропенией и другими клиническими проявлениями, характерными для СШД. У этих больных уровень матричной РНК *SRP54* в костном мозге был в 3,6 раза ниже, чем у здоровых людей. У них также отмечались снижение количества нейтрофилов, нарушение хемотаксиса и уменьшение размеров экзокринной части поджелудочной железы. У 2 пациентов содержание эластазы кала было менее 15 мкг/г при норме более 200 мкг/г [23].

В исследовании, проведенном С. Bellanne-Chantelot и соавт. (2018), патогенные варианты в гене *SRP54* выявлены у 66 пробандов из французского регистра пациентов с врожденными нейтропениями. В общей сложности идентифицированы 23 мутации (16 спорадических, 7 семейных) с 7 различными патогенными вариантами в гене *SRP54*. Почти у всех пациентов нейтропения была с рождения менее  $0,5 \times 10^9$  г/л, носила персистирующий характер, сочеталась с нарушением созревания промиелоцитов и требовала длительной терапии высокими дозами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Нейтропения иногда ассоциировалась с патологией нервной системы (n = 7), низким ростом (n = 3) и/или экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, при которой требовалась ферментозаместительная терапия (n = 3). На основании полученных данных авторы сделали вывод, что патогенные варианты в гене *SRP54* вызывает не СШД, а СШД-подобный синдром [24].

Все вышеописанные мутации ведут к нарушению биогенеза и/или функций рибосом (*pus.*). Биогенез рибосом включает скоординированную экспрессию и сборку 80 рибосомных белков, 4 рибосомных РНК (рРНК) и 76 малых ядрышковых молекул РНК с помощью 200 факторов сборки

Рис. Рибосомный цикл [23]  
Fig. Ribosomal cycle [23]



и 300 snoРНК (small nucleolar ribonucleoproteins), выполняющих специфические ковалентные модификации (метилирование, ацетилирование и псевдоуридилирование) [25, 26]. Синтез рибосом начинается с транскрипции двух прерибосомальных РНК: один синтез для 5S рРНК, второй — для 18S, 5.8S и 28S рРНК. В цитоплазме синтезируются все рибосомные белки и транс-активирующие факторы, которые поступают в ядрышко и принимают участие в биогенезе рибосом. Сборка рибосом заканчивается после выхода прерибосомных частиц из ядрышка в цитоплазму [27].

Структура рибосомы включает две субъединицы — субъединицу 40S, состоящую из цепи 18S рРНК и 33 видов рибосомальных белков (small ribosomal subunits, RPS), и субъединицу 60S, состоящую из цепи 28S, 5S и 5.8S рРНК и 47 видов рибосомальных белков (large ribosomal subunit, RPL) [27]. Вместе 40S и 60S образуют зрелую рибосому 80S.

Известно, что белок SBDS играет важную роль в биогенезе рибосом и стабильности митотического веретена [28]. В исследовании А.А. Финч и соавт. (2011) показано, что SBDS функционирует на поздней стадии цитоплазматического созревания субъединиц 60S рибосом [29]. Трансдействующим фактором, который удерживает зарождающуюся субъединицу 60S в функционально неактивном состоянии, является эукариотический фактор инициации 6 (eIF6). Белок eIF6 связывается с интерсубъединичным мостиком [30] и должен быть удален до того, как субъединица 60S сможет присоединиться к субъединице 40S для иницирования трансляции.

В исследовании А.А. Финч и соавт. также показано, что SBDS способствует высвобождению eIF6, стимулируя GTPase-активность EFL1 [29]. Локализация белка SBDS зависит от клеточного цикла, с преимущественной локализацией в ядрышке во время митоза в фазы G1 и G2 и в ядре во время S-фазы [31].

Белки DNAJC21 и EFL1 тоже участвуют в созревании 60S до начала сборки трансляции 80S рибосомы (см. рис.) [32, 33].

Таким образом, мутации в генах SBDS, DNAJC21 и EFL1 ведут к нарушению созревания 60S субъединицы, что

вызывает схожие клинические проявления у различных пациентов.

Во время биогенеза и инициации трансляции белка рибосома взаимодействует со многими молекулами-партнерами, и из них наиболее важной является частица распознавания сигналов (signal recognition particle, SRP) (см. рис.). SRP — это рибонуклеопротеидный комплекс, способствующий ориентации образующихся полипептидов, несущих сигнальную последовательность на поверхность эндоплазматического ретикулума [34]. SRP млекопитающих состоит из одной молекулы РНК (длиной ~300 нуклеотидов 7SL РНК) и 6 полипептидов: SRP9, SRP14, SRP19, SRP54, SRP68 и SRP72 [35].

Как было изложено выше, SRP54 играет центральную роль в рибонуклеопротеидном комплексе, мутации в SRP54 ассоциируются с врожденной нейтропенией и СШД-подобными симптомами [23].

Благодаря своей роли в регулировании качества и количества белков в клетке, биогенез рибосом является неотъемлемой частью клеточного роста, пролиферации и дифференцировки. Нарушение транскрипции рибосомных белков приводит к остановке клеточного цикла, преждевременному старению, апоптозу или аутофагии в зависимости от типа клеток и, как следствие, к нарушению кровотока и высокому риску онкологических заболеваний [36–38].

На сегодняшний день к наследственным заболеваниям, связанным с дефектами созревания, нарушением структуры или функции рибосом и рибонуклеопротеиновых комплексов, помимо СШД, относят анемию Даймонда — Блекфена (OMIM 105650), гипоплазию хрящей и волос (метафизарную хондродисплазию, тип Мак-Кьюсика; OMIM 250250), врожденный дискератоз (OMIM 127550 и 305000), 5q-синдром (синонимы: МДС с изолированной del(5q), МДС) и другие синдромы [39–44].

Эти синдромы имеют общие характеристики с СШД. Все заболевания связаны с костномозговой недостаточностью по меньшей мере одной линии гемопоэза. Все пять перечисленных синдромов ассоциируются с повышенным риском развития рака. Синдром гипоплазии хрящей и волос, анемия Даймонда — Блекфена и СШД имеют схожие скелетные фенотипы, которые различаются как по тяжести проявлений, так и по пенетрантности [3, 40, 45–47].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Швахмана — Даймонда (СШД) — это генетически детерминированное заболевание из группы рибосомопатий. Рибосомопатии обусловлены мутациями в генах, участвующих в синтезе рибосомальных белков и факторов, которые функционируют на различных стадиях их сборки, вызывают широкий спектр клинических фенотипов, включая злокачественные гематологические заболевания и рак.

В клинической практике традиционно диагноз СШД устанавливается по характерным клиническим симптомам и при наличии патогенных мутаций в гене SBDS. Относится ли СШД к генетически гетерогенным заболеваниям из группы рибосомопатий, или мутации в других генах, приводящих к нарушению биогенеза рибосом, вызывают СШД-подобные симптомы, остается вопросом дискуссионным и требует дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shwachman H., Diamond L.K., Oski F.A. et al. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J. Pediatr.* 1964; 65: 645–63. DOI: 10.1016/s0022-3476(64)80150-5
2. Boocock G.R., Morrison J.A., Popovic M. et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat. Genet.* 2003; 33(1): 97–101. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.01.007

3. Smith O.P., Hann I.M., Chessells J.M. et al. Haematological abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome. *Br. J. Haematol.* 1996; 94(2): 279–84. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1788.x
4. Burroughs L., Woolfrey A., Shimamura A. Shwachman-Diamond syndrome: a review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2009; 23(2): 233–48. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.01.007

5. Ипатова М.Г., Куцев С.И., Шумилов П.В. и др. Краткие клинические рекомендации по ведению больных с синдромом Швахмана — Даймонда. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016; 95(6): 181–6. [Ipatova M.G., Kutsev S.I., Shumilov P.V. et al. Summary of clinical recommendations for the management of patients with Schwachman — Diamond syndrome. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2016; 95(6): 181–6. (in Russian)]
6. Dror Y., Durie P., Ginzberg H. et al. Clonal evolution in marrows of patients with Shwachman-Diamond syndrome: a prospective 5-year follow-up study. *Exp. Hematol.* 2002; 30(7): 659–69. DOI: 10.1016/s0301-472x(02)00815-9
7. Babushok D.V., Bessler M., Olson T.S. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults. *Leuk. Lymphoma.* 2016; 57(3): 520–36. DOI: 10.3109/10428194.2015.1115041
8. Goobie S., Popovic M., Morrison J. et al. Shwachman-Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68(4): 1048–54. DOI: 10.1086/319505
9. Minelli A., Nicolis E., Cannioto Z. et al. Incidence of Shwachman-Diamond syndrome in Italy. *Pediatr. Blood Cancer.* 2012; 59(7): 1334–5. DOI: 10.1002/pbc.24260
10. Alter B.P., Giri N., Savage S.A. et al. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica.* 2018; 103(1): 30–9. DOI: 10.3324/haematol.2017.178111
11. Hashmi S.K., Allen C., Klaassen R. et al. Comparative analysis of Shwachman-Diamond syndrome to other inherited bone marrow failure syndromes and genotype-phenotype correlation. *Clin. Genet.* 2011; 79(5): 448–58. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01468.x
12. Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Y.A. et al. Primary immunodeficiencies in Russia: data from the National Registry. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1491. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01491
13. Woloszynek J.R., Rothbaum R.J., Rawls A.S. et al. Mutations of the SBDS gene are present in most patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Blood.* 2004; 104(12): 3588–90. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1516
14. Nicolis E., Bonizzato A., Assael B.M. et al. Identification of novel mutations in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Hum. Mutat.* 2005; 25(4): 410. DOI: 10.1002/humu.9324
15. Donadieu J., Fenneteau O., Beaupain B. et al. Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Haematologica.* 2012; 97(9): 1312–9. DOI: 10.3324/haematol.2011.057489
16. Zhang S., Shi M., Hui C.C. et al. Loss of the mouse ortholog of the Shwachman-Diamond syndrome gene (Sbds) results in early embryonic lethality. *Mol. Cell Biol.* 2006; 26(17): 6656–63. DOI: 10.1128/MCB.00091-06
17. Nakashima E., Mabuchi A., Makita Y. et al. Novel SBDS mutations caused by gene conversion in Japanese patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Hum. Genet.* 2004; 114(4): 345–8. DOI: 10.1007/s00439-004-1081-2
18. Steele L., Rommens J.M., Stockley T. et al. De novo mutations causing Shwachman-Diamond syndrome and a founder mutation in SBDS in the French Canadian population. *J. Investig. Genomics.* 2014; 1(2): 38–41. DOI: 10.15406/jig.2014.01.00008
19. Dror Y., Donadieu J., Koglmeyer J. et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann. NY Acad. Sci.* 2011; 1242(1): 40–55. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06349.x
20. Tummala H., Walne A.J., Williams M. et al. Affiliations expand DNAJC21 mutations link a cancer-prone bone marrow failure syndrome to corruption in 60S ribosome subunit maturation. *Am. J. Hum. Genet.* 2016; 99(1): 115–24. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.05.002
21. Dhanraj S., Matveev A., Li H. et al. Biallelic mutations in DNAJC21 cause Shwachman-Diamond syndrome. *Blood.* 2017; 129(11): 1557–62. DOI: 10.1182/blood-2016-08-735431
22. Stepensky P., Chacón-Flores M., Kim K.H. et al. Mutations in EFL1, an SBDS partner, are associated with infantile pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency and skeletal anomalies in a Shwachman-Diamond like syndrome. *J. Med. Gen.* 2017; 54(8): 558–66. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104366
23. Carapito R., Konantz M., Paillard C. et al. Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features. *J. Clin. Invest.* 2017; 127(11): 4090–103. DOI: 10.1172/JCI92876
24. Bellanne-Chantelot C., Schmaltz-Panneau B., Marty C. et al. Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-Diamond-like syndrome. *Blood.* 2018; 132(12): 1318–31. DOI: 10.1182/blood-2017-12-820308
25. Tafforeau L., Zorbas C., Langhendries J.L. et al. The complexity of human ribosome biogenesis revealed by systematic nucleolar screening of Pre-rRNA processing factors. *Mol. Cell.* 2013; 51(4): 539–51. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.011
26. de la Cruz J., Karbstein K., Woolford J.L. Jr. Functions of ribosomal proteins in assembly of eukaryotic ribosomes in vivo. *Annu Rev. Biochem.* 2015; 84: 93–129. DOI: 10.1146/annurev-biochem-060614-033917
27. Klinge S., Voigts-Hoffmann F., Leibundgut M. et al. Atomic structures of the eukaryotic ribosome. *Trends Biochem. Sci.* 2012; 37(5): 189–98. DOI: 10.1016/j.tibs.2012.02.007
28. Austin K.M., Gupta M.L. Jr, Coats S.A. et al. Mitotic spindle destabilization and genomic instability in Shwachman-Diamond syndrome. *J. Clin. Invest.* 2008; 118(4): 1511–18. DOI: 10.1172/JCI33764
29. Finch A.J., Hilcenko C., Basse N. et al. Uncoupling of GTP hydrolysis from eIF6 release on the ribosome causes Shwachman-Diamond syndrome. *Genes Dev.* 2011; 25(9): 917–29. DOI: 10.1101/gad.623011
30. Gartmann M., Blau M., Armache J.P. et al. Mechanism of eIF6-mediated inhibition of ribosomal subunit joining. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(20): 14848–51. DOI: 10.1074/jbc.C109.096057
31. Austin K.M., Leary R.J., Shimamura A. The Shwachman-Diamond SBDS protein localizes to the nucleolus. *Blood.* 2005; 106(4): 1253–8. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0807
32. Menne T.F., Goyenechea B., Sánchez-Puig N. et al. The Shwachman-Bodian-Diamond syndrome protein mediates translational activation of ribosomes in yeast. *Nat. Genet.* 2007; 39(4): 486–95. DOI: 10.1038/ng1994
33. Wong C.C., Traynor D., Basse N. et al. Defective ribosome assembly in Shwachman-Diamond syndrome. *Blood.* 2011; 118(16): 4305–12. DOI: 10.1182/blood-2011-06-353938
34. Keenan R.J., Freymann D.M., Stroud R.M. et al. The signal recognition particle. *Annu Rev. Biochem.* 2001; 70: 755–75. DOI: 10.1146/annurev.biochem.70.1.755
35. Akopian D., Shen K., Zhang X. et al. Signal recognition particle: an essential protein-targeting machine. *Annu Rev. Biochem.* 2013; 82: 693–721. DOI: 10.1146/annurev-biochem-072711-164732
36. Drygin D., O'Brien S.E., Hannan R.D. et al. Targeting the nucleolus for cancer-specific activation of p53. *Drug Discov. Today.* 2014; 19(3): 259–65. DOI: 10.1016/j.drudis.2013.08.012
37. Quin J.E., Devlin J.R., Cameron D. et al. Targeting the nucleolus for cancer intervention. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1842(6): 802–16. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.12.009
38. Ganapathi K.A., Austin K.M., Lee C.-S. et al. The human Shwachman-Diamond syndrome protein, SBDS, associates with ribosomal RNA. *Blood.* 2007; 110(5): 1458–65. DOI: 10.1182/blood-2007-02-075184
39. Drapchinskaja N., Gustavsson P., Andersson B. M. et al. The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. *Nat. Genet.* 1999; 21(2): 169–75. DOI: 10.1038/5951
40. Ebert B.L. Deletion 5q in myelodysplastic syndrome: a paradigm for the study of hemizygous deletions in cancer. *Leukemia.* 2009; 23(7): 1252–6. DOI: 10.1038/leu.2009.53
41. Heiss N.S., Knight S.W., Vulliamy T.J. et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat. Genet.* 1998; 19(1): 32–8. DOI: 10.1038/ng0598-32
42. Ridanpää M., van Eenennaam H., Pelin K. et al. Mutations in the RNA component of RNase MRP cause a pleiotropic human disease, cartilage-hair hypoplasia. *Cell.* 2001; 104: 195–203. DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00205-7
43. Vulliamy T.J., Marrone A., Knight S.W. et al. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood.* 2006; 107(7): 2680–5. DOI: 10.1182/blood-2005-07-2622
44. Warren A.J. Molecular basis of the human ribosomopathy Shwachman-Diamond syndrome. *Adv. Biol. Regul.* 2018; 67: 109–27. DOI: 10.1016/j.jbior.2017.09.002
45. Gazda H.T., Zhong R., Long L. et al. RNA and protein evidence for haplo-insufficiency in Diamond-Blackfan anaemia patients with RPS19 mutations. *Br. J. Haematol.* 2004; 127(1): 105–13. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05152.x
46. Mason P.J., Wilson D.B., Bessler M. Dyskeratosis congenital — a disease of dysfunctional telomere maintenance. *Curr. Mol. Med.* 2005; 5(2): 159–70. DOI: 10.2174/1566524053586581
47. Vlachos A., Klein G.W., Lipton J.M. The Diamond-Blackfan Anemia Registry: tool for investigating the epidemiology and biology of Diamond-Blackfan anemia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2001; 23(6): 377–82. DOI: 10.1097/00043426-200108000-00015

Поступила / Received: 25.09.2020

Принята к публикации / Accepted: 16.10.2020



# Оксид азота выдыхаемого воздуха у детей с легкой бронхиальной астмой в мониторинге противовоспалительной терапии

Н.А. Геппе<sup>1</sup>, М.В. Глухова<sup>1</sup>, Н.Г. Колосова<sup>1</sup>, С.К. Соодаева<sup>2</sup>, И.А. Климанов<sup>2</sup>, И.В. Гребенева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить показатели оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO) у детей с легкой бронхиальной астмой (БА) в зависимости от достигаемого контроля заболевания и динамику уровня FeNO после 3-месячного курса лечения антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛР) или низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС).

**Дизайн:** проспективное рандомизированное контролируемое исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 120 детей в возрасте 5–15 лет (90 детей с легкой БА, 30 здоровых). Проведен анализ данных анамнеза, аллергологического статуса, показателей спирометрии и FeNO, опросника по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire 5).

**Результаты.** Исходно показатели FeNO были повышены у 56,6% пациентов с БА. При этом 86,2% из них составили пациенты с частично контролируемым течением БА и 13,8% с так называемым полным контролем. В контрольной группе у всех участников уровень FeNO был в пределах нормы.

Основную группу (90 детей) рандомизировали на подгруппы А и В методом конвертов. Подгруппу А составили 50 детей с легкой БА, получавшие АЛР в течение 3 месяцев, подгруппу В — 40 детей с легкой БА, которым были назначены низкие дозы ИГКС. Исходно показатель FeNO был повышен у 28 (70%) пациентов, получавших ИГКС ( $38,4 \pm 14,2$  ppb), а в подгруппе А только 20 (40%) больных имели значимое увеличение уровня FeNO ( $42,83 \pm 21,9$  ppb,  $p < 0,05$  при сравнении между подгруппами по количеству пациентов с повышенным уровнем FeNO). После 3 месяцев терапии показатели FeNO значительно снизились в обеих подгруппах: в подгруппе А они нормализовались у 76,6% детей, в подгруппе В — у 66,6%. Средний показатель в подгруппе А уменьшился с  $42,83$  ppb до  $11,9$  ppb ( $p < 0,05$ ), в подгруппе В — с  $38,4$  ppb до  $14,95$  ppb ( $p < 0,05$ ).

Снижение содержания FeNO было более выражено у детей, получавших низкие дозы ИГКС ( $p < 0,05$ ). Сохраняющееся повышение у 33,4% из них уровня FeNO вследствие персистирующего минимального воспаления свидетельствует о необходимости продолжения терапии низкими дозами ИГКС.

**Заключение.** Исследование FeNO — это неинвазивный, чувствительный, современный метод оценки воспаления дыхательных путей, который улучшает диагностику и мониторинг терапии астмы у детей и является надежным предиктором чувствительности к ИГКС.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, оксид азота выдыхаемого воздуха, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ингаляционные глюкокортикостероиды.

**Вклад авторов:** Геппе Н.А., Соодаева С.К. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Колосова Н.Г. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Глухова М.В. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Климанов И.А. — обработка, анализ и интерпретация, статистическая обработка данных; Гребенева И.В. — обследование и лечение пациентов.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Геппе Н.А., Глухова М.В., Колосова Н.Г., Соодаева С.К., Климанов И.А., Гребенева И.В. Оксид азота выдыхаемого воздуха у детей с легкой бронхиальной астмой в мониторинге противовоспалительной терапии. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 37–41. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-37-41

## Nitric Oxide in Monitoring Anti-inflammatory Therapy in Children with Mild Asthma

N.A. Geppe<sup>1</sup>, M.V. Glukhova<sup>1</sup>, N.G. Kolosova<sup>1</sup>, S.K. Soodaeva<sup>2</sup>, I.A. Klimanov<sup>2</sup>, I.V. Grebeneva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 119435

<sup>2</sup> Scientific Research Institute of Pulmonology at the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Blvd., Moscow, Russian Federation 115682

## ABSTRACT

**Study Objective:** To evaluate the parameters of nitric oxide (FeNO) depending on the anti-inflammatory therapy in children with mild asthma, depending on disease control and FeNO dynamics following a 3-month therapy with leukotriene receptor antagonists (LTRA) and low doses of inhaled glucocorticosteroids (IGCS).

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9916-0204. <http://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: [geppe@mail.ru](mailto:geppe@mail.ru) (Окончание на с. 38.)





**Study Design:** Prospective randomized controlled trial.

**Materials and Methods.** 120 children aged 5–15 years (90 children with mild asthma, 30 healthy children) were examined. History, allergy status, spirometry and FeNO indicators, and the Asthma Control Questionnaire 5 were analysed.

**Study Results.** At baseline, FeNO was increased in 56.6% of asthma patients. 86.2% were patients with partially controlled asthma and 13.8% had fully controlled disease. All controls had normal FeNO.

Treatment group (90 children) was randomised into subgroups A and B (sealed code envelope method). Subgroup A included 50 children with mild asthma treated with LTRA for 3 months, while subgroup B comprised 40 patients with mild asthma who were prescribed low IGCS doses. At baseline, FeNO was increased in 70% of patients (n=28) treated with IGCS (38.4 ± 14.2 ppb), and in patients treated with LTRA, 40% (n=20) demonstrated significant increase in FeNO (42.83 ± 21.9 ppb, p < 0.05 vs. subgroups with elevated NO). After the 3-month therapy, FeNO was significantly lower in both subgroups: 76.6% in subgroup A and 66.6% in subgroup B had normalised values. Mean values in subgroup A decreased from 42.83 ppb to 11.9 ppb (p < 0.05), whereas in subgroup B, the decrease was from 38.4 ppb to 14.95 ppb (p < 0.05).

FeNO decrease was more prominent in children treated with low doses of IGCS (p < 0.05). Persistently increased FeNO values in 33.4% of children resulting from mild inflammation show the need in continuous therapy with low doses of IGCS.

**Conclusion.** FeNO examination is a modern non-invasive sensitive method to evaluate respiratory inflammations which improves diagnosis and monitoring of asthma therapy in children and is a reliable predictor of IGCS sensitivity.

**Keywords:** bronchial asthma, nitric oxide, leukotriene receptor antagonists, inhaled glucocorticosteroids.

**Contributions:** Geppe, N.A. and Soodaeva, S.K. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Kolosova, N.G. — thematic publications reviewing, manuscript preparation; Glukhova, M.V. — collection of clinical materials, data review, analysis and interpretation, manuscript preparation; Klimanov, I.A. — statistical data processing, analysis and interpretation; Grebeneva, I.V. — patient examination and management.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Geppe N.A., Glukhova M.V., Kolosova N.G., Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Grebeneva I.V. Nitric Oxide in Monitoring Anti-inflammatory Therapy in Children with Mild Asthma. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 37–41. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-37-41

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов (свистящих хрипов, одышки, заложенности в груди, кашля), которые являются вследствие вариабельной обструкции дыхательных путей и изменяются во времени и по интенсивности<sup>1</sup> [1].

В последнее время ученые все чаще сходятся во мнении, что формирование различных фенотипов зависит от особенностей взаимодействия организма с окружающей средой, выделяя различные паттерны хрипов (ранние, транзиторные, персистирующие, поздние), различные виды воспаления (эозинофильное, нейтрофильное) и разный ответ на лечение<sup>1</sup>.

У детей БА чаще всего относится к атопическому Th-2 типу с высокой экспрессией цитокинов 2-го типа и ассоциированных воспалительных клеток, представляя собой классический эозинофильный фенотип. Второй вариант, с низкой экспрессией цитокинов 2-го типа и преобладанием нейтрофильного воспаления дыхательных путей, у детей встречается редко<sup>1</sup> [2, 3].

Выделение фенотипов и эндотипов имеет решающее значение для назначения персонализированной тера-

пии. Целью терапии является достижение полного контроля астмы, определяемого как нормальная функция легких, отсутствие симптомов и риска обострений в будущем. На сегодняшний день для контроля симптомов и снижения риска серьезных обострений всем пациентам с БА рекомендовано использование ингаляционных ГКС (ИГКС) либо по требованию (при легкой астме), либо для базисной противовоспалительной терапии.

Для безопасности терапии Global Initiative for Asthma (GINA) больше не рекомендует лечение только β<sub>2</sub>-агонистами короткого действия (КДБА). Хотя препараты этой группы и обеспечивают кратковременное облегчение симптомов астмы, существуют убедительные доказательства, что применение КДБА не предотвращает серьезные обострения, а регулярное или частое использование этих препаратов увеличивает риск обострений<sup>1</sup> [4].

Согласно инструкции, ИГКС в сочетании с β<sub>2</sub>-агонистами длительного действия (ДДБА) назначаются с 6 лет<sup>1</sup>. У детей с легкой БА альтернативой могут быть антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР).

Одно из важнейших направлений в мониторинге БА — исследование биомаркеров воспаления. На сегодняшний

Глухова Мария Вячеславовна (**автор для переписки**) — врач-пульмонолог пульмонологического отделения Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7630-0803. E-mail: glukhova.88@gmail.com

Колосова Наталья Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19., стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7467-4229. E-mail: kolosovan@mail.ru

Сoodaeva Светлана Келдибековна — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией клинической и экспериментальной биофизики ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, профессор образовательного центра. 115682, Россия, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28. eLIBRARY.RU SPIN: 8290-9851. E-mail: soodaeva@mail.ru

Климанов Игорь Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биофизики ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, профессор образовательного центра. 115682, Россия, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28. eLIBRARY.RU SPIN: 7345-0808. E-mail: igorklimanov@yandex.ru

Гребенева Ирина Владимировна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: iring@rambler.ru  
(Окончание. Начало см. на с. )

<sup>1</sup> Global Initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2019. URL: <http://www.ginasthma.org> (дата обращения — 15.10.2020).

день доступно лишь несколько биомаркеров, свойственных Th-2 типу БА. К ним относятся количественное определение эозинофилов в крови и мокроте, уровень IgE и периостина в сыворотке крови, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO). В большинстве случаев они используются в исследовательских работах, при диагностике сложных вариантов БА, а также при назначении персонализированного, таргетного лечения [5].

Одним из изучаемых и, что немаловажно в детской практике, неинвазивных маркеров БА, помогающих в оценке состояния воспаления дыхательных путей, является определение уровня FeNO. По данным Американского торакального сообщества (АТС), FeNO признан показателем эозинофильного воспаления дыхательных путей [6].

Оксид азота (NO) синтезируется во всех отделах респираторной системы. Основное количество NO синтезируется в эпителиальных клетках нижних дыхательных путей, которые секретируют NO в просвет дыхательных путей, где он смешивается с альвеолярным NO во время выдоха, что приводит к усреднению его концентрации в выдыхаемом воздухе [7]. Необходимо учитывать, что на уровень FeNO может влиять множество факторов, таких как табачный дым, вирусные респираторные инфекции, раса, пол и т. д. [8].

Методика проведения и результаты исследования FeNO стандартизованы. В соответствии с рекомендациями АТС, уровень FeNO > 50 ppb указывает на наличие эозинофильного воспаления и может использоваться в оценке ответа на кортикостероидную терапию [9, 10]. Значения FeNO между 20 ppb и 50 ppb рекомендовано интерпретировать в соответствии с клинической симптоматикой, с учетом предыдущих уровней FeNO и наличием или отсутствием терапии ИГКС. Содержание FeNO < 20 ppb свидетельствует о маловероятном наличии эозинофильного воспаления или нормализации в ответ на терапию ГКС.

В последних исследованиях предполагается использование значения 20 ppb в качестве разумной нижней границы нормы. Это значение может варьировать в зависимости от возраста ребенка и его анамнеза [8]. Так, у детей с атопией базовые показатели могут быть повышены, а у подростков-курильщиков — понижены.

Согласно рекомендациям GINA (2019), FeNO не является единственным параметром для определения или исключения диагноза астмы, однако его высокие значения повышают вероятность диагноза БА, а низкие не исключают его.

**Цель исследования:** оценить показатели FeNO у детей с легкой БА в зависимости от достигаемого контроля заболевания и динамику уровня FeNO после 3-месячного курса лечения АЛР или низкими дозами ИГКС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2018–2020 гг. проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование. В него включены 120 детей в возрасте 5–15 лет, из которых у 90 детей основной группы установлен диагноз легкой персистирующей БА (диагноз был поставлен не менее чем за 12 месяцев до настоящего исследования). Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей сходного возраста без острых и хронических заболеваний.

Проведен анализ данных анамнеза, аллергологического статуса, показателей спирометрии и FeNO, опросника по конт-

ролю над астмой (Asthma Control Questionnaire 5, ACQ-5). ACQ-5 является валидизированным опросником, включающим оценку наиболее часто встречающихся симптомов астмы. Каждому из пунктов опросника присваивается значение от 0 до 6. Общий балл ACQ-5 вычисляется как среднее арифметическое для пяти ответов: < 0,5–0,74 — хороший контроль, 0,75–1,5 — частичный контроль, > 1,5 — неконтролируемая астма. Анкета использовалась в форме, предусматривающей самостоятельное заполнение без помощи врача.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием базовых методов описательной статистики, универсальных непараметрических алгоритмов программы PAST, в которой реализованы современные построения ДИ и статистических сравнений на основе процедур бутстрэпа и Монте-Карло. Для статистического описания этих признаков проверяли их согласие с нормальным распределением и оценивали средние значения, медианы с 95%-ми ДИ.

Для статистических сравнений в двух независимых и связанных выборках (группах) применяли F-критерий Снедекора — Фишера и критерии Левина для проверки равенства дисперсий, t-критерий Стьюдента, критерий Уэлча. Сравнение данных основывали не только на P-значениях, но и на 95%-ных ДИ для разности сравниваемых средних значений.

У всех пациентов основной группы исходно и в ходе наблюдения проведены общий анализ крови с определением количества эозинофилов, уровня общего IgE в сыворотке крови и ФВД с оценкой форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), ОФV<sub>1</sub> и ОФV<sub>1</sub>/ФЖЕЛ.

Уровень FeNO оценивался с помощью портативного прибора NOBreath (Великобритания) до и после лечения.

У участников контрольной группы данные исследования проводились однократно.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Отягощенный семейный аллергологический анамнез был у 89,6% пациентов, из них у 59,8% один из родителей имел аллергическое заболевание (у 30,1% — мать, у 29,7% — отец), у 3,5% аллергическими заболеваниями страдали одновременно оба родителя. У других родственников аллергические проявления отмечались в 26,3% случаев.

У всех больных выявлена сенсibilизация к различным группам аллергенов (пыльцевым, бытовым, пищевым, эпидермальным, лекарственным, инфекционным): у 9,5% наблюдалась сенсibilизация только к одной группе аллергенов, у 36,7% — к двум, у 29,1% — к трем, у 24,7% — более чем к трем группам аллергенов.

Анализ базисной терапии пациентов с БА показал, что в течение последнего года до включения в исследование 38% детей получали ИГКС (будесонид, флутиказон) курсами по 2–3 месяца, 29% детей — АЛР (монтелукаст) курсами от 1 до 3 месяцев, 20% — низкие дозы комбинированных ИГКС + ДДБА (будесонид + формотерол) курсами до 2–3 месяцев, 13% — ИГКС и АЛР курсами до 3 месяцев.

При включении в исследование все дети и/или их родители заполняли опросник ACQ-5. Согласно проанализированным данным, у 36,6% пациентов из основной группы результат составил < 0,75, что расценивалось как полностью контролируемое течение БА на момент включения в исследование. У 63,4% больных результат — 0,75–1,25, что интерпретируется как частичный контроль заболевания. На основании данных E.D. Bateman и соавт., риск обострений в группах соответственно составлял 13–18% и 23–24% [11].

Исходно показатели FeNO были повышены у 56,6% пациентов с БА. При этом 86,2% из них составили больные с частично контролируемым течением БА и 13,8% с так называемым полным контролем. В контрольной группе у всех участников уровень FeNO был в пределах нормы.

Основную группу (90 детей) рандомизировали на подгруппы А и В методом конвертов. Подгруппу А составили 50 детей с легкой БА, получавшие АЛР (монтелукаст) в течение 3 месяцев, подгруппу В — 40 детей с легкой БА, которым были назначены низкие дозы ИГКС: флутиказона пропионат в дозе 50–125 мкг (n = 25) или будесонида Турбухалер в дозе 100 мкг 1 или 2 раза в день (n = 15).

Исходно дети в подгруппах А и В были сопоставимы по основным оцениваемым показателям — ФВД и FeNO (табл.).

Исходно показатель FeNO был повышен у 28 (70%) пациентов подгруппы В (38,4 ± 14,2 ppb), а в подгруппе А только 20 (40%) больных имели значимое увеличение уровня FeNO (42,83 ± 21,9 ppb, p < 0,05 при сравнении между подгруппами по количеству пациентов с повышенным уровнем FeNO). После 3-месячного курса лечения АЛР у детей в подгруппе А и низкими дозами ИГКС у детей в подгруппе В уровень FeNO был измерен повторно. Выявлено значительное уменьшение

показателей FeNO в обеих подгруппах: в подгруппе А они нормализовались у 76,6% детей, в подгруппе В — у 66,6%.

Однако средний показатель FeNO снизился в подгруппе А с 42,83 ppb до 11,9 ppb (p < 0,05), в подгруппе В — с 38,4 ppb до 14,95 ppb (p < 0,05). Таким образом, снижение было более выражено у детей, получавших низкие дозы ИГКС (p < 0,05). Сохраняющееся повышение у 33,4% из них уровня FeNO вследствие персистирующего минимального воспаления свидетельствует о необходимости продолжения терапии низкими дозами ИГКС (рис. 1).

Параметры ФВД до начала лечения находились в пределах нормы у большинства участников подгрупп А и В. Однако у некоторых пациентов с частично контролируемым течением БА показатели были ниже нормы, что характеризует наличие обструктивных проявлений. Через 3 месяца терапии показатели нормализовались в обеих подгруппах, однако в подгруппе получавших ИГКС — быстрее (рис. 2).

Оценка ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ показала, что значимое улучшение показателей произошло в группе пациентов, получавших ИГКС (p < 0,05) (рис. 3).

Проведенный корреляционный анализ выявил обратную корреляционную связь между уровнем FeNO и показателями

Таблица / Table

Показатели оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и спирографии до лечения у детей с бронхиальной астмой  
Pre-therapy FeNO and spirometry in asthma children

Подгруппы / Subgroup	Показатели / Parameter	Варьирование / Variability		Среднее значение [95%-ный ДИ] / Mean value [95% confidence interval]	Стандартное отклонение (SD) / Standard deviation (SD)	Коэффициент вариации (CV) / Coefficient of variation (CV), %
		min	max			
А	FeNO до лечения / Pre-therapy FeNO, ppb	1	97	23 [18–29]	22	93,3
	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ до лечения / Pre-therapy FEV <sub>1</sub> / FVRC ratio, %	79	95	87 [86–88]	5	5,4
	ОФВ <sub>1</sub> до лечения / Pre-therapy FEV <sub>1</sub> , %	90	118	102 [100–104]	8	8,2
В	FeNO до лечения / Pre-therapy FeNO, ppb	1	87	31 [26–37]	17	53,3
	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ до лечения / Pre-therapy FEV <sub>1</sub> / FVRC ratio, %	76	98	89 [87–91]	6	6,4
	ОФВ <sub>1</sub> до лечения / Pre-therapy FEV <sub>1</sub> , %	97	123	106 [104–109]	6,9	6,4

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

Note: CI: confidence interval; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume during first second; FVRC: forced vital respiratory capacity.

Рис. 1. Уровень оксида азота выдыхаемого воздуха у участников исследования

Fig. 1. FeNO, all subjects

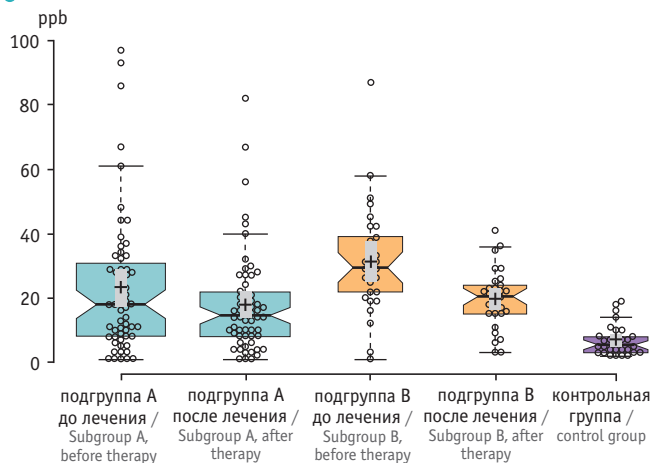


Рис. 2. Показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у участников исследования

Fig. 2. Forced expiratory volume of subjects during first second

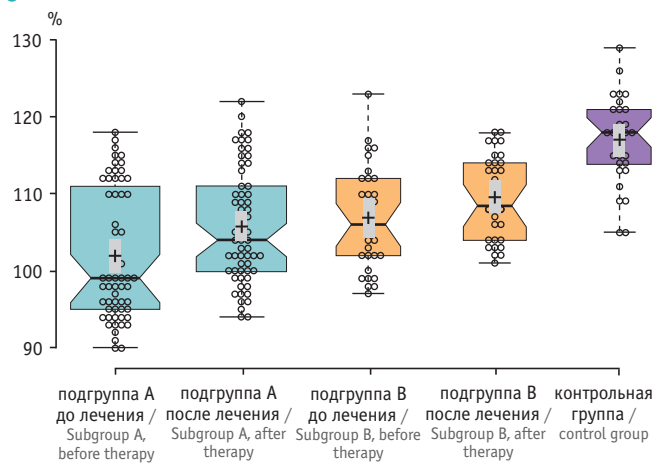
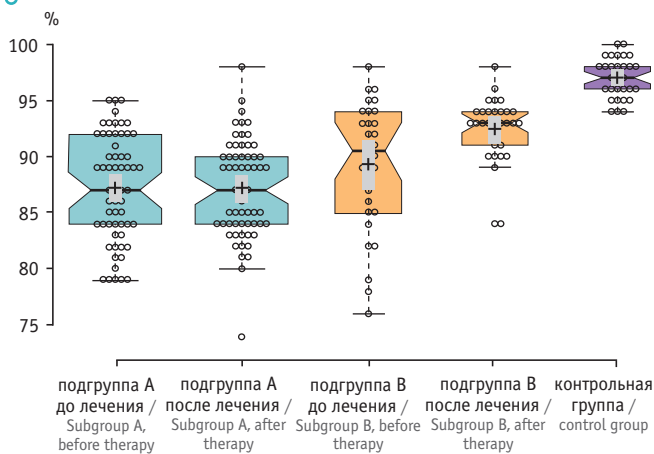




Рис. 3. Соотношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких у участников исследования

Fig. 3. FEV<sub>1</sub>/FVC ratio



ФВД. Полученные коэффициенты корреляции — умеренно статистически значимые (наблюдаемый уровень значимости: 0,005 < p-value < 0,05).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно GINA и клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БА, основным принципом лечения БА явля-

ется ступенчатый подход. У детей с легкой БА старше 5 лет регулярная терапия может начинаться с низких доз ИГКС и/или монотерапии АЛР, а с 6 лет рекомендуют лечение комбинацией ИГКС с ДДБА<sup>2</sup> [1, 12]. Известно, что ГКС уменьшают эозинофильное воспаление, характерное для большинства фенотипов астмы. FeNO обладает потенциальными свойствами для мониторинга реакции на ингаляционное лечение ГКС у больных с БА.

Нормализация уровня FeNO отмечалась у большинства пациентов на фоне базисной терапии (подгруппы А и В) через 3 месяца и была сходной в обеих подгруппах. Однако на фоне лечения ИГКС нормализация показателя происходила быстрее.

Полученные ранее данные продемонстрировали, что более высокие исходные уровни FeNO действительно способны предсказать ответ на терапию ИГКС в виде улучшения функции легких у детей [13, 14].

Некоторые исследователи показали быстрое и устойчивое снижение содержания FeNO на фоне лечения АЛР [15], в то время как другие не смогли найти эту ассоциацию [16]. По нашим данным, уровень FeNO при легкой БА также существенно снижался при адекватной терапии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование оксида азота выдыхаемого воздуха — это неинвазивный, чувствительный, современный метод оценки воспаления дыхательных путей, который улучшает диагностику и мониторинг терапии астмы у детей и является надежным предиктором чувствительности к ингаляционным ГКС.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Geppе N.A., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г. и др., ред. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.; 2017. 161 с. [Geppе N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G. et al., eds. National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prophylactics". М.; 2017. 161 p. (in Russian)]
2. Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127(2): 355–60. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037
3. Фёдоров И.А., Рыбакова О.Г. Персистенция эозинофильного фенотипа при легком течении бронхиальной астмы в дошкольном возрасте. *Доктор.Ру.* 2019; 5(160): 47–51. [Fedorov I.A., Rybakova O.G. Persistence of the eosinophilic phenotype in the mild course of bronchial asthma in preschool. *Doctor.Ru.* 2019; 5(160): 47–51. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-47-51
4. Geppе N.A., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г. и др. Использование ингаляционных глюкокортикостероидов у детей при бронхиальной обструкции на фоне респираторной вирусной инфекции. *Доктор.Ру.* 2019; 9(164): 13–18. [Geppе N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G. et al. Use of inhaled glucocorticosteroids in children with bronchial obstruction against a background of respiratory viral infection. *Doctor.Ru.* 2019; 9(164): 13–18. (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-164-9-13-18
5. Arnold R.J.G., Massanari M., Lee T.A. et al. A review of the utility and cost effectiveness of monitoring fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in asthma management. *Manag. Care.* 2018; 27(7): 34–41.
6. Moschino L., Zanconato S., Bozzetto S. et al. Childhood asthma biomarkers: present knowledge and future steps. *Paediatr. Respir. Rev.* 2015; 16(4): 205–12. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.05.001
7. Raaо D.R., Phipatanakul W. An overview of fractional exhaled nitric oxide and children with asthma. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016; 12(5): 521–30. DOI: 10.1586/1744666X.2016.1141049

8. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184(5): 602–15. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST
9. Massaro A.F., Mehta S., Lilly C. et al. Elevated nitric oxide concentrations in isolated lower airway gas of asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153(5): 1510–14. DOI: 10.1164/ajrccm.153.5.8630594
10. Файзуллинна Р.М., Самигуллинна Н.В. Компьютерные технологии для своевременной диагностики бронхиальной астмы у детей. *Доктор.Ру.* 2019; 5(160): 52–5. [Faizullina R.M., Samigullina N.V. Computer technology for timely diagnosis of bronchial asthma in children. *Doctor.Ru.* 2019; 5(160): 52–5. (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-160-5-52-55
11. Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J. et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur. Respir. J.* 2008; 31(1): 143–78. DOI: 10.1183/09031936.00138707
12. Petsky H.L., Cates C.J., Kew K.M. et al. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2018; 73(12): 1110–19. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-211540
13. Lehtimäki L., Csonka P., Mäkinen E. et al. Predictive value of exhaled nitric oxide in the management of asthma: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2016; 48(3): 706–14. DOI: 10.1183/13993003.00699-2016
14. Szeffler S.J., Phillips B.R., Martinez F.D. et al. Characterization of withinsubject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115(2): 233–42. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.11.014
15. Hoshino M., Akitsu K., Ohtawa J. Comparison between montelukast and tiotropium as add-on therapy to inhaled corticosteroids plus a long-acting β<sub>2</sub>-agonist in for patients with asthma. *J. Asthma.* 2019; 56(9): 995–1003. DOI: 10.1080/02770903.2018.1514047
16. Tenero L., Piazza M., Sandri M. et al. Effect of montelukast on markers of airway remodeling in children with asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37(5): 77–83. DOI: 10.2500/aap.2016.37.3978

Поступила / Received: 12.11.2020

Принята к публикации / Accepted: 23.11.2020

<sup>2</sup> Global Initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention...





# Бронхиальная астма у детей в условиях новой коронавирусной инфекции

Е.Г. Фурман, Е.А. Хузина, М.Н. Репецкая

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Пермь

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** представить актуальные данные по мониторингованию и терапии бронхиальной астмы (БА) у детей в условиях распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

**Основные положения.** Отсутствуют доказательства того, что контролируемая БА у детей повышает риск инфицирования SARS-CoV-2 или более тяжелого течения COVID-19. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) при БА снижают экспрессию генов основных рецепторов-мишеней для вируса SARS-CoV-2. Противовоспалительная терапия БА, в первую очередь ИГКС, должна быть продолжена до достижения контроля БА, что поможет снизить риск неблагоприятного течения COVID-19. Использование домашней небулайзерной терапии остается предпочтительным методом лечения у детей с БА дошкольного возраста.

**Заключение.** В условиях распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 дети с БА должны получать терапию в полном объеме в соответствии с индивидуальным планом лечения, тяжестью и степенью контроля заболевания.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, новая коронавирусная инфекция COVID-19.

**Вклад авторов:** Фурман Е.Г. — разработка концепции обзора, написание основной части обзора, работа с первоисточниками, утверждение рукописи для публикации; Хузина Е.А. — изучение особенностей клиники новой коронавирусной инфекции и бронхиальной астмы; Репецкая М.Н. — рекомендации по лечению аллергического ринита у детей с бронхиальной астмой в условиях COVID-19.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Источник финансирования:** Статья написана при финансовой поддержке РФФИ (Россия) и МНТИ (Израиль) в рамках научного проекта № 19-51-06001.

**Для цитирования:** Фурман Е.Г., Хузина Е.А., Репецкая М.Н. Бронхиальная астма у детей в условиях новой коронавирусной инфекции. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 42–47. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-42-47



# Bronchial Asthma in Children Amidst the Novel Coronavirus Infection

E.G. Furman, E.A. Khuzina, M.N. Repetskaya

Perm State Medical University named after Academician E. A. Vagner of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26 Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation 614990

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** to present current information on monitoring and therapy of bronchial asthma (BA) in children amidst the novel coronavirus infection COVID-19.

**Key Points.** There is no evidence that controlled BA increases the risk of SARS-CoV-2 infection or leads to more severe COVID-19. Inhaled glucocorticosteroids (IGCS) to manage BA inhibit gene expression of major SARS-CoV-2 target receptors. Anti-inflammatory BA therapy, primarily IGCS, should not be discontinued until BA is controlled, thus mitigating the risk of unfavourable course of COVID-19. Nebuliser therapy at home remains the preferred treatment in pre-school children with BA.

**Conclusion.** Amidst the novel coronavirus infection COVID-19, children with BA should receive individualised therapy depending on disease severity and rate of disease control.

**Keywords:** bronchial asthma, children, novel coronavirus infection COVID-19.

**Contributions:** Furman, E.G. — review concept, preparation of the main part of review, source materials handling, approval of the manuscript for publication; Khuzina, E.A. — study of clinical presentations of the novel coronavirus infection and bronchial asthma; Repetskaya, M.N. — recommendations for treatment of allergic rhinitis in children with bronchial asthma amidst COVID-19.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**Source of funding:** The article is sponsored by the Russian Foundation for Basic Research (Russia) and the Ministry of Science and Technology (Israel) within the scope of scientific project No. 19-51-06001.

**For citation:** Furman E.G., Khuzina E.A., Repetskaya M.N. Bronchial Asthma in Children Amidst the Novel Coronavirus Infection. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 42–47. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-42-47

Фурман Евгений Григорьевич (*автор для переписки*) — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, проректор по науке, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петropавловская, д. 26. eLIBRARY.RU. SPIN: 7373-9210. <https://orcid.org/0000-0002-1751-5532>. E-mail: furman1@yandex.ru  
Хузина Екатерина Александровна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петropавловская, д. 26. eLIBRARY.RU. SPIN: 6816-0587. E-mail: eka-khuzina@yandex.ru  
Репецкая Марина Николаевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петropавловская, д. 26. eLIBRARY.RU. SPIN: 4293-6683. E-mail: proffrep@yandex.ru

В конце 2019 года человечество встретилось с серьезным вызовом — с пандемией новой коронавирусной инфекции *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Первой и важнейшей мишенью для инфекции COVID-19 является дыхательная система, COVID-19 приводит к пневмонии и тяжелой дыхательной недостаточности.

Известно, что больные бронхиальной астмой (БА) подвержены риску более тяжелых исходов при респираторных вирусных заболеваниях [1]. При недостаточном контроле БА тяжесть обострения, вызванного вирусом, резко возрастает [2]. Многие пациенты с астмой имеют снижение и/или замедленную реакцию врожденного противовирусного иммунитета с дефицитом и задержкой ответов, ассоциированных с интерферонами легких ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$  и ИФН- $\lambda$ . Дефицит ИФН- $\lambda$  связан с повышением тяжести обострения астмы [3].

Цель нашей статьи — представить актуальные данные по мониторингованию и терапии БА у детей в условиях распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Первые обнаруженные коронавирусы становились причиной респираторной инфекции у детей и взрослых, которая не была особенно опасной и тяжелой. Установлено, что коронавирусы (не вызывающие COVID-19) обнаруживаются в дыхательных секретах у большого числа здоровых детей [4, 5]. В исследовании [6] коронавирус был обнаружен примерно в 5% образцов из верхних дыхательных путей и в 8% — из нижних дыхательных путей при остром респираторном заболевании. Большинство клинически значимых коронавирусных инфекций нашли у детей младше 2 лет, хотя и у детей более старшего возраста могло встречаться тяжелое течение коронавирусных инфекций [6].

Вирус SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 — коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром) стал седьмым выявленным патогенным коронавирусом для человека и третьим коронавирусом, вызывающим летальную пневмонию (после инфекций SARS — Severe acute respiratory syndrome, тяжелый острый респираторный синдром (атипичная пневмония) и MERS Middle East respiratory syndrome — ближневосточный респираторный синдром).

Новый коронавирус SARS-CoV-2 поражает многие клетки, ткани и органы, однако основные клинические проявления заболевания определяются поражением дыхательных путей. Важным объяснением факта тропности коронавирусов к дыхательной системе является наличие нескольких потенциальных рецепторов для коронавируса, присутствующих в дыхательной системе.

В настоящее время верифицировано, что основным рецептором для проникновения вируса в клетку — АПФ2, в качестве дополнительных рецепторов могут выступать белок шипа (CD147-spike protein) [7, 8] и трансмембранная сериновая протеаза 2 (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2). Рецептор АПФ2 широко представлен на реснитчатых клетках дыхательных путей [7, 9].

Показано, что более высокая экспрессия АПФ2 увеличивает восприимчивость *in vitro* к SARS-CoV-2, повышение экспрессии гена АПФ2 связано с курением, СД и АГ, и все эти состояния/заболевания ассоциируются с повышенной заболеваемостью и тяжестью COVID-19.

Установлено, что экспрессия АПФ2 в назальном эпителии детей с аллергической сенсibilизацией и аллергической астмой снижена [10]. В другом исследовании на популяции взрослых с БА обнаружено, что более высокая экспрессия генов АПФ2 и TMPRSS2 отмечается у мужчин афроамериканского происхождения при сочетании с СД. Наличие указанных ко-факторов является обоснованием для более тщательного мониторинга в данных подгруппах больных БА для ранней диагностики ухудшения состояния.

При этом более низкая экспрессия генов АПФ2 и TMPRSS2 отмечалась при использовании ингаляционных ГКС (ИГКС). Проведенное проспективное наблюдение за больными доказало, что применение ИГКС является предиктором снижения восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и заболеваемости COVID-19 [11].

Курение распространено среди подростков, в том числе и среди подростков с БА. Курение табака повышает экспрессию гена АПФ2, рецептора для SARS-CoV-2. Проведено сравнение экспрессии АПФ2 в транскриптоме одиночных клеток в эпителии бронхов у курящих и некурящих пациентов. Показана t-SNE визуализация профилей транскриптома одиночных клеток у курящих и никогда не куривших людей. У курящих наблюдается перераспределение клеток бронхиального эпителия — потеря секреторных клеток и обширная гиперплазия бокаловидных клеток [12].

Важный вопрос, требующий ответа, — является ли БА фактором риска COVID-19? До сих пор БА не была идентифицирована как фактор риска тяжелых исходов при COVID-19 ни в одном из более крупных исследований. Однако хронические респираторные заболевания стали третьей группой по величине показателя летальности у взрослых после сердечно-сосудистых заболеваний и диабета в анализе большой серии случаев (44 672 подтвержденных случая COVID-19) [13, 14].

В США среди пациентов с COVID-19 БА встречалась у 9% взрослых и 12% детей [15]. В целом в настоящее время недостаточно данных, чтобы сделать окончательный вывод о том, является ли БА у детей фактором риска заражения SARS-CoV-2 и связана ли детская астма с риском неблагоприятного течения COVID-19 [16].

## БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ОБОСТРЕНИЕ И СИМПТОМЫ COVID-19

Понятно, что симптомы COVID-19 могут быть похожи на симптомы обострения астмы и проявляться, например, сухим кашлем и одышкой. Лихорадка, распространенный симптом COVID-19, может помочь дифференцировать его от обострения астмы, хотя лихорадка иногда присутствует при вирус-индуцированном обострении астмы. Изучение анамнеза, в частности истории поездок, наличие тесного контакта с зараженным COVID-19 и отсутствие предшествующего атопического анамнеза у ребенка также могут помочь при дифференциальной диагностике [16].

Описаны случаи фатального течения COVID-19 у молодых взрослых с БА. Постмортальное исследование легких 37-летнего пациента с БА и COVID-19 выявило обтурацию дыхательных путей слизистыми пробками и уплотнение легких. На поверхности среза легкого — толстый внутрипросветный экссудат внутри бронхов, одновременно отмечались диффузное альвеолярное повреждение, изменения эпителия и эндотелия с образованием гиалиновых мембран [17].

Ведущие международные ассоциации и общества специалистов, занимающихся проблемой БА, — Глобальная инициатива по лечению и профилактике бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma, GINA), Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), Американская академия аллергии, астмы и иммунологии (American Academy of

Allergy, Asthma and Immunology, AAAAI), Американское торакальное общество и Европейское респираторное общество — сформулировали свою позицию и рекомендации по ведению детей с БА в условиях распространения COVID-19:

1) плохой контроль над астмой — фактор риска более тяжелого обострения БА, вызванного вирусом;

2) поддержание оптимального контроля над астмой неизбежно уменьшит риск тяжелых результатов при COVID-19;

3) все варианты базисного противовоспалительного лечения (ИГКС, комбинированные ИГКС + длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты (ДДБА), моноклональные антитела) существенно снижают риск обострений БА, большинство из которых вызваны вирусом);

4) противовоспалительная терапия БА должна быть продолжена до достижения контроля БА, что поможет снизить риск неблагоприятного течения COVID-19 [18].

Эксперты ЕААСИ по поводу аллергических заболеваний и БА заявляют, что отсутствуют научные доказательства того, что лечение аллергии увеличивает восприимчивость к SARS-CoV-2 или тяжесть течения COVID-19. Врачи должны стремиться к наилучшему контролю над текущими аллергическими симптомами и проинформировать пациентов о текущих рекомендациях по гигиене и социальному дистанцированию для снижения риска COVID-19.

Неконтролируемая астма классифицируется как фактор риска, поэтому одной из главных целей должна быть базисная терапия астмы с помощью соответствующих лекарств и достижение контроля. Симптомы сезонной аллергии, особенно в начале сезона, иногда напоминают грипп или ОРВИ и, следовательно, также могут свидетельствовать о наличии COVID-19 [19].

## ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ И COVID-19

За последние 30 лет произошли фундаментальные изменения в виде пересмотра концепции терапии легкой астмы у детей и взрослых. Эксперты GINA больше не рекомендуют терапию легкой астмы только короткодействующими β<sub>2</sub>-агонистами, теперь все пациенты должны получать противовоспалительную терапию.

При назначении ИГКС пациентам с БА возникают ниже следующие вопросы. Изменяют ли ИГКС риск заболеваемости COVID-19, увеличивая или уменьшая его? Влияют ли ИГКС на клиническое течение COVID-19? Влияет ли предварительное применение или продолжительное использование ИГКС на исходы острых респираторных инфекций, связанных с коронавирусом?

В настоящее время нет доказательств, что преморбидное применение ИГКС для терапии хронических заболеваний является фактором неблагоприятных исходов при острых респираторных инфекциях, вызванных коронавирусом. Отсутствуют доказательные данные в поддержку отмены ИГКС у пациентов в условиях пандемии COVID-19, получавших эти препараты. У больных БА отмена ИГКС может приводить к потере контроля над заболеванием и повышению риска обострения. Нет доказательств того, что пациентам, страдающим астмой, следует изменить рекомендации по увеличению дозы ИГКС в начале обострения, ассоциированного с COVID-19.

В то же время при неопределенности в отношении диагноза врачи должны быть более осторожны в отношении назначения ИГКС или ИГКС/ДДБА у пациентов без четких объективных признаков астмы. В заявлении экспертов

GINA и секции ЕААСИ по педиатрии делается вывод о том, что «оптимальный контроль заболеваний у детей с аллергией, астмой и иммунодефицитом может быть достигнут при выполнении обычных рекомендаций по лечению» [20, 21].

В исследовании установлено, что у пациентов с БА, получавших ИГКС, экспрессия генов АПФ2 и TMPRSS2 значительно ниже, чем в контрольной группе больных, не принимавших ИГКС. Таким образом, ИГКС уменьшают экспрессию генов основных рецепторов-мишеней для SARS-CoV-2, что может препятствовать проникновению в клетку [20].

Предполагается также, что ГКС, благодаря подавлению воспаления 2-го типа, вероятно, восстанавливают нарушенный противовирусный иммунитет и имеют положительные клинические эффекты при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и астме. У лиц, не страдающих астмой, такого эффекта нет [22].

Поскольку аллергический ринит является частым сопутствующим аллергическим заболеванием у пациентов с БА, мнение экспертов по ЛОР-заболеваниям также очень важно. Эксперты группы ЛОР-заболеваний при AAAI утверждают: «Мы признаем, что заболевания верхних дыхательных путей или их лечение кортикостероидами и биологическими препаратами не увеличивает риск инфекции и риск более тяжелого течения COVID-19...» [23]. Подчеркивается, что в настоящее время применение интраназальных ГКС может быть продолжено при сезонных аллергических расстройствах и поллинозе. Прекращение использования местного назального ГКС не рекомендуется, так как отсутствие контроля над симптомами может означать более широкое распространение вируса SARS-CoV-2.

Несколько национальных и международных организаций, таких как GINA, рекомендуют применять системные ГКС по мере необходимости и в соответствии с планом действий по лечению астмы у ребенка во время COVID-19 [16].

Пациенты, которые получали биопрепараты и иммунотерапию аллергенами, тоже должны продолжать лечение, сводя к минимуму посещения больниц и личные посещения [24].

По данным A. Reppner и соавт., инфекция COVID-19 у пациента с тяжелой эозинофильной БА на фоне применения моноклональных антител к рецептору ИЛ-5 протекала достаточно легко, без осложнений. При этом наши коллеги обращают внимание на то, что до использования моноклональных антител каждая вирусная инфекция завершалась потребностью в длительном курсе оральных ГКС [25]. Клинические наблюдения показали эффективность терапии БА моноклональными антителами к IgE на фоне заболевания COVID-19 [26].

## НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ

Активно обсуждается использование небулайзерной терапии в условиях коронавирусной инфекции у детей.

Ингаляции ИГКС с применением небулайзера имеют ряд важных преимуществ в лечении БА у детей по сравнению с использованием дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) со спейсером. Согласно руководствам Американской ассоциации пульмонологов, при применении ДАИ со спейсером требуется сотрудничество со стороны самих пациентов: медленно дышать после активации ингалятора, задерживать дыхание на протяжении 10 секунд после ингаляции, при дополнительной ингаляции выждать примерно 15–30 секунд [27].

Большинство детей младшего возраста не в состоянии освоить такую технику ингаляции. При применении небулайзеров не требуется координация дыхания или задержка выдоха: больной дышит в удобном для себя режиме, поэтому



ингаляции через небулайзер сопровождаются значимо меньшим числом ошибок, чем использование ДАИ со спейсером, что напрямую влияет на эффективность терапии.

Плохая техника ингаляции также связана с риском обострения БА и потери контроля над заболеванием как у детей, так и взрослых пациентов [28]. Кроме того, при применении ДАИ со спейсером и лицевой маской даже небольшое нарушение герметичности может резко снизить поступление препарата в ткань легких. Так, при щели размером всего лишь в 0,4 см<sup>2</sup> в легкие попадает уже ничтожно мало препарата [29].

Важно также, что ингаляции через небулайзер позволяют использовать более высокие дозы ИГКС и сочетать в одной ингаляции несколько препаратов, предназначенных для небулайзерной терапии, например Пульмикорт суспензию и бронхолитики [29, 30].

Эксперты Российского педиатрического респираторного общества [31] до пандемии COVID-19 сформулировали свою позицию следующим образом: «У детей до 6-летнего возраста следует отдавать приоритет небулайзерной терапии в связи с невозможностью или трудностями соблюдения техники ингаляций с помощью других устройств, а также отсутствием выбора ИГКС, за исключением небулизированной суспензии будесонида с первых месяцев жизни». На наш взгляд, в условиях новой коронавирусной инфекции необходимо все же разделять применение небулайзерной терапии в лечебно-профилактическом учреждении и домашнюю небулайзерную терапию.

Некоторые авторы считают [32, 33], что использование небулайзеров во время пандемии COVID-19 в медицинских учреждениях, включая отделения неотложной помощи, может увеличивать вероятность аэрозольного распространения вирусных частиц и подвергать риску перекрестной инфекции пациентов и лиц, обеспечивающих уход за ними. В этих условиях авторы рассматривают в качестве альтернативы для больных с респираторными симптомами применение ДАИ со спейсером с загубником или маской в зависимости от возраста. В последнее время также применяются спейсеры с односторонним клапаном Valved Holding Chambers (VHCs).

В условиях повышенного риска распространения COVID-19 (в отделениях неотложной помощи, больничных палатах и других лечебных подразделениях) рассматривается ограничение использования аэрозольных препаратов через небулайзеры<sup>1</sup> [34].

В то же время международные педиатрические и респираторные общества<sup>1</sup> [34–36] рекомендуют использовать небулайзерную терапию в любых условиях при тяжелой астме, астматическом статусе или в другой угрожающей жизни ситуации. Даже в медицинских учреждениях дети, которые не могут правильно использовать ДАИ или не отвечают на лечение препаратами, ингалируемыми с помощью ДАИ, должны получать небулайзерную терапию.

Американские эксперты рекомендуют с целью минимизации опасности для медицинских работников в условиях стационара принять следующие меры: после настройки небулайзера медицинским работникам следует выдерживать безопасную дистанцию (от 1,83 метра и больше), по возможности, за дверью, носить лицевую маску, а также средства защиты глаз, перчатки и накидку во время проведения лече-

ния при невозможности воспользоваться респиратором. Пациентов не требуется переводить на более интенсивный режим медицинской помощи исключительно для проведения терапии с помощью небулайзера<sup>2</sup>.

В Республике Корея предлагается следующий алгоритм оказания стационарной помощи пациентам с обострением БА в условиях вспышки COVID-19:

1) оценка риска COVID-19 во время первичной сортировки (учет основных симптомов, включая лихорадку, кашель, одышку, и оценка эпидемиологического риска);

2) проведение теста ПЦР на РНК COVID-19 и рентгенографии грудной клетки в изолированной комнате под отрицательным давлением;

3) общее лечение обострения БА после выхода из обсерватора для пациентов с отрицательным результатом тестирования на COVID-19 — терапия системными ГКС и бронходилататорами короткого действия с использованием дозированных ингаляторов со спейсерами.

При этом корейские авторы подчеркивают, что оптимальный контроль над заболеванием будет лучшей защитной стратегией для всех больных астмой против обострения, вызванного COVID-19 или другими факторами [37].

В домашних условиях отсутствуют жесткие ограничения на применение небулайзерной терапии, если у пациента нет коронавирусной инфекции и риск заражения окружающих людей отсутствует. При этом важно продолжать введение ИГКС с помощью небулайзера у ребенка в домашних условиях во время пандемии COVID-19, если он плохо отвечает на терапию с использованием ДАИ со спейсером и в ситуации, когда ребенок либо отказывается от сотрудничества, либо не в состоянии следовать указаниям, необходимым для правильного использования этих устройств [16].

Применение небулайзера на дому позволяет пациенту получать лечение в привычных условиях, что экономит время и затраты на медицинскую помощь, а также позволяет предотвратить перекрестное инфицирование в условиях стационара, что особенно актуально в условиях пандемии COVID-19 [35].

На сегодняшний день небулайзерная терапия ИГКС с применением микронизированного будесонида (Пульмикорт суспензия) остается методом выбора в лечении БА у детей, особенно дошкольного возраста. Молекулярная структура будесонида обуславливает быстрое начало фармакологического эффекта. В отличие от других ИГКС Пульмикорт растворяется в дыхательных путях уже через несколько минут, что способствует быстрому началу действия препарата [36].

Пульмикорт суспензия значительно снижает выраженность симптомов БА как в дневное, так и в ночное время, а также уменьшает объем применения бронхолитиков по сравнению с плацебо [38].

В ходе 3-летнего наблюдательного ретроспективного исследования с участием около 11 тыс. детей до 8 лет, ранее госпитализированных по причине обострения БА, показано, что препарат Пульмикорт суспензия при назначении через 30 дней после обострения снижал риск повторной госпитализации или обращения в отделение неотложной помощи в связи с обострением БА на 45% в течение года после события. Другие противоастматические препараты, включая

<sup>1</sup> Paediatric asthma and COVID-19. The Canadian Paediatric Society Practice Point. 2020. URL: <https://www.cps.ca/en/documents/position/paediatric-asthma-and-covid-19> (дата обращения — 15.10.2020).

<sup>2</sup> Minnesota Department of Health Guidance. Aerosol-generating procedures and patients with suspected or confirmed COVID-19. 5th May 2020. URL: <https://www.health.state.mn.us/diseases/coronavirus/hcp/aerosol.pdf> (дата обращения — 15.10.2020).



другие ИГКС для ингаляций не через небулайзер, бронхолитики короткого и длительного действия, антилейкотриеновые препараты и ГКС для перорального применения, снижая этот риск в меньшей степени [39].

В некоторых исследованиях установлено, что Пульмикорт значительно более выражено улучшает функцию легких, чем монтелукаст, а также уменьшал риск обострений БА, требующих назначения системных ГКС [40]. Краткосрочная и долгосрочная терапия Пульмикорт суспензией хорошо переносилась детьми ранних возрастных групп, включая грудной возраст, не было нарушения скорости роста и изменения уровня кортизола [41].

Терапия Пульмикорт суспензией не увеличивает частоту инфекций верхних и нижних дыхательных путей, что было доказано в 3-летнем исследовании на детской популяции [40]. В то же время есть данные исследований, которые показывают повышение риска госпитализации в связи с пневмонией у пациентов с БА среди тех, кто получает терапию флутиказоном [42]. Это может быть объяснено различиями в фармакокинетике молекул будесонида и флутиказона. Более длительная экспозиция флутиказона на поверхности эпителия бронхов приводит к более длительной иммуносупрессии и, следовательно, росту вероятности присоединения инфекции [43]. Будесонид обладает низкой местной иммуносупрессивной активностью, которая в десятки раз меньше по сравнению с таковой у флутиказона пропионата [44].

Необходимо трансформировать и систему оказания помощи пациентам, направленную на мониторинг БА в условиях распространения COVID-19. Рекомендуется чаще использовать виртуальные консультации или отсрочки консультации лицом к лицу во время COVID-19. Виртуальные посещения должны быть приоритетными для детей, которые плохо контролируют астму, имеют ухудшение симптомов астмы, или для тех, кому требуется увеличение доз препаратов базисной терапии.

Контроль вентиляционной функции является обязательным компонентом мониторинга БА [45, 46]. Однако необ-

ходимо избегать спирометрии у пациентов с подтвержденным или подозреваемым заболеванием COVID-19. Целесообразно отложить спирометрию и измерение пиковой скорости выдоха в медицинских учреждениях, если в них нет острой необходимости.

Важно помнить, что некоторые юные спортсмены болеют БА. Бронхоспазм распространен среди спортсменов, особенно занимающихся зимними видами спорта и спортом на выносливость, но неизвестно, повышает ли такой бронхоспазм риск неблагоприятных исходов при инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Спортсмены с астмой должны проходить обследование до участия в занятиях спортом для оптимизации схемы лечения. Кроме того, им следует посоветовать уведомлять свою медицинскую бригаду о любых обострениях существующих заболеваний или о болезни. В условиях распространения COVID-19 особенно важно избегать участия любого юного спортсмена с ухудшением контроля над астмой в спортивных мероприятиях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время отсутствуют явные доказательства того, что контролируемая бронхиальная астма (БА) у детей повышает риск инфицирования SARS-CoV-2 или более тяжелого течения COVID-19. Противовоспалительная терапия БА, в первую очередь ингаляционными ГКС, должна быть продолжена до достижения контроля БА, что поможет снизить риск неблагоприятного течения COVID-19.

Использование домашней небулайзерной терапии в условиях пандемии COVID-19 остается предпочтительным методом у детей с БА дошкольного возраста. Легкость использования небулайзеров способствует большей приверженности пациентов к режиму лечения, а своевременное вмешательство при обострении БА может предотвратить утрату контроля над заболеванием.

Необходима трансформация системы оказания помощи детям и подросткам с БА в условиях распространения COVID-19.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Corne J.M., Marshall C., Smith S. et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2002; 359(9309): 831–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07953-9
2. Jackson D.J., Trujillo-Torralbo M.B., del-Rosario J. et al. The influence of asthma control on the severity of virus-induced asthma exacerbations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136(2): 497–500. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.028
3. Contoli M., Message S.D., Laza-Stanca V. et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat. Med.* 2006; 12(9): 1023–6. DOI: 10.1038/nm1462
4. Мелехина Е.В., Горелов А.В., Музыка А.Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года. *Вопросы практической педиатрии*. 2020; 15(2): 7–20. [Melekhina E.V., Gorelov A.V., Muzyka A.D. Clinical characteristics of COVID-19 in children of different ages. Literature review as of April 2020. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2020; 15(2): 7–20. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-2-7-20
5. Фурман Е.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей. *Педиатрия*. 2020; 3: 245–51. [Furman E.G. Coronavirus infection COVID-19 and children. *Pediatrics*. 2020; 3: 245–51. (in Russian)]
6. Talbot H.K., Shepherd B.E., Crowe J.E. et al. The pediatric burden of human coronaviruses evaluated for twenty years. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28(8): 682–7. DOI: 10.1097/INF.0b013e31819d0d27
7. Walsh E.E., Shin J.H., Falsey A.R. Clinical impact of human coronaviruses 229E and OC43 infection in diverse adult populations. *J. Infect. Dis.* 2013; 208(10): 1634–42. DOI: 10.1093/infdis/jit393
8. Raj V.S., Mou H., Smits S.L. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus — EMC. *Nature*. 2013; 495(7440): 251–4. DOI: 10.1038/nature12005
9. Wang K., Chen W., Zhou Y.-S. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.14.988345v1.full.pdf> (дата обращения — 15.10.2020).
10. Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B. et al. Association of respiratory allergy, asthma and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146(1): 203–6.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.009
11. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P. et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202(1): 83–90. DOI: 10.1164/rccm.202003-0821OC
12. Cai G., Bossé Y., Xiao F. et al. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201(12): 1557–9. DOI: 10.1164/rccm.202003-0693LE
13. Dong X., Cao Y.Y., Lu X.X. et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy*. 2020; 75(7): 1699–709. DOI: 10.1111/all.14289
14. Johnston S.L. Asthma and COVID-19: is asthma a risk factor for severe outcomes? *Allergy*. 2020; 75(7): 1543–5. DOI: 10.1111/all.14348
15. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Coronavirus disease 2019 in children — United States, February 12 – April 2, 2020*; 69(14): 422–6. DOI: 10.15585/mmwr.mm6914e4
16. Castro-Rodriguez J.A., Forno E. Asthma and COVID-19 in children: a systematic review and call for data. *Pediatr. Pulmonol.* 2020;

- URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppul.24909> (дата обращения — 15.10.2020).
17. Konopka K.E., Wilson A., Myers J.L. Postmortem lung findings in an asthmatic with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Chest*. 2020; 158(3): e99–101. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.032
  18. Abrams E.M., Szeffler S.J. Managing asthma during coronavirus disease-19: an example for other chronic conditions in children and adolescents. *J. Pediatr*. 2020; 222: 221–6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.04.049
  19. Brough H.A., Kalayci O., Sediva A. et al. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics — the 2020 COVID-19 pandemic: a statement from the EAAI-section on pediatrics. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2020; 31(5): 442–8. doi.org/10.1111/pai.13262
  20. Halpin D.M.G., Singh D., Hadfield R.M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur. Respir. J*. 2020; 55: 2001009. DOI: 10.1183/13993003.01009-2020
  21. The Lancet Respiratory Medicine. Reflecting on World Asthma Day in the era of COVID-19. *Lancet Respir. Med*. 2020; 8(5): 423. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30184-3
  22. Kumar K., Hinks T.S.C., Singanayagam A. Treatment of COVID-19-exacerbated asthma: should systemic corticosteroids be used? *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2020; 318(6): L1244–7. DOI: 10.1152/ajplung.00144.2020
  23. Jian L., Yi W., Zhang N. et al. Perspective: COVID-19, implications of nasal diseases and consequences for their management. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2020; 146(1): 67–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.030
  24. Lee J.H., Lee Y., Lee S.-Y. et al. Management of allergic patients during the COVID-19 pandemic in Asia. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2020; 12(5): 783–91. DOI: 10.4168/air.2020.12.5.783
  25. Renner A., Marth K., Patocka K. et al. COVID-19 in a severe eosinophilic asthmatic receiving benralizumab — a case study. *J. Asthma*. 2020. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/02770903.2020.1781165?needAccess=true> (дата обращения — 15.10.2020).
  26. Lommatzsch M., Stoll P., Virchow J.C. COVID-19 in a patient with severe asthma treated with Omalizumab. *Allergy*. 2020. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14456> (дата обращения — 15.10.2020).
  27. Gardenhire D.S., Burnett D., Strickland S. et al. A guide to aerosol delivery devices for respiratory therapists. *American Association for Respiratory Care*. 2017; 16(7): 605–15.
  28. Usmani O.S., Lavorini F., Marshall J. et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir. Res*. 2018; 19(1): 10. DOI: 10.1186/s12931-017-0710-y
  29. Esposito-Festen J.E., Ates B., Van Vliet F.J.M. et al. Effect of a face-mask leak on aerosol delivery from a pMDI-spacer system. *J. Aerosol Med*. 2004; 17(1): 1–6. DOI: 10.1089/089426804322994406
  30. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия суспензией Пульмикорта: место в лечении заболеваний дыхательных путей. Методическое пособие для врачей. М.; 2008. 43 с. [Avdeev S.N. Nebuliser therapy with Pulmicort® Suspension: its role in respiratory condition management. guide for healthcare providers. M.; 2008. 43 p. (in Russian)]
  31. Генне Н.А., Колосова Н.Г., Зайцева О.В. и др. Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ИГКС в терапии бронхиальной астмы и крупа. (Консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(3): 124–32. [Genne N.A., Kolosova N.G., Zaytseva O.V. et al. Diagnostic and treatment of bronchial asthma in children of preschool age. place of nebulized inhaled glucocorticosteroids in treatment of bronchial asthma and croup (Consensus on the results of the council of experts of the Pediatric Respiratory Society). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018; 63(3): 124–32. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-124-132
  32. Mei-Zahav M., Amirav I. Aerosol treatments for childhood asthma in the era of COVID-19. *Pediatr. Pulmonol*. 2020; 55(8): 1871–2. DOI: 10.1002/ppul.24849
  33. Tang J.W., Li Y., Eames I. et al. Factors involved in the aerosol transmission of infection and control of ventilation in healthcare premises. *J. Hosp. Infect*. 2006; 64(2): 100–14. DOI: 10.1016/j.jhin.2006.05.022
  34. Cates C.J., Welsh E.J., Rowe B.H. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013; 2013(9): CD000052. DOI: 10.1002/14651858.CD000052.pub3
  35. Murphy K.R., Hong J.G., Wandalsen G. et al. Nebulized inhaled corticosteroids in asthma treatment in children 5 years or younger: a systematic review and global expert analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2020; 8(6): 1815–27. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.01.042
  36. Edsbäcker S., Wollmerb P., Selroos O. Do airway clearance mechanisms influence the local and systemic effects of inhaled corticosteroids? *Pulm. Pharmacol. Ther*. 2008; 21(2): 247–58. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.08.005
  37. Kim S., Jin H.J., Kim S.R. Management of severe asthma during the COVID-19 pandemic in Korea. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2020; 12(5): 897–901. DOI: 10.4168/air.2020.12.5.897
  38. Kemp J.P., Skoner D.P., Szeffler S.J. et al. Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children. *Allergy Asthma Clin. Immunol*. 1999; 83(3): 231–9. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62646-4
  39. Camargo C.A. Jr, Ramachandran S., Ryskina K.L. et al. Association between common asthma therapies and recurrent asthma exacerbations in children enrolled in a state Medicaid plan. *Am. J. Health Syst. Pharm*. 2007; 64(10): 1054–61. DOI: 10.2146/ajhp060256
  40. Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W. et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003; 361(9363): 1071–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7
  41. Yanagida N., Tomikawa M., Ebisawa M. et al. Budesonide inhalation suspension versus methylprednisolone for treatment of moderate bronchial asthma attacks. *World Allergy Organ. J*. 2015; 8(1): 14. DOI: 10.1186/s40413-015-0065-0
  42. Ekbohm E., Quint J., Schöler L. et al. Asthma and treatment with inhaled corticosteroids: associations with hospitalisations with pneumonia. *BMC Pulm. Med*. 2019; 19(1): 254. DOI: 10.1186/s12890-019-1025-1
  43. Janson C., Stratelis G., Miller-Larsson A. et al. Scientific rationale for the possible inhaled corticosteroid intraclass difference in the risk of pneumonia in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2017; 12: 3055–64. DOI: 10.2147/COPD.S143656
  44. Ek A., Larsson K., Siljerud S. et al. Fluticasone and budesonide inhibit cytokine release in human lung epithelial cells and alveolar macrophages. *Allergy*. 1999; 54(7): 691–9. DOI: 10.1034/j.1398-9995.1999.00087.x
  45. Фурман Е.Г., Корюкина И.П., Пономарева М.С. Оценка вентиляционной функции легких у детей дошкольного возраста. Пермь; 2008. 60 с. [Furman E.G., Koryukina I.P., Ponomareva M.S. Assessment of pulmonary function in pre-school children. Perm; 2008. 60 p. (in Russian)]
  46. Фурман Е.Г., Корюкина И.П., Хузина Е.А. Мониторирование бронхиальной астмы у детей. Пермь; 2010. 76 с. [Furman E.G., Koryukina I.P., Khuzina E.A. Bronchial asthma monitoring in children. Perm; 2010. 76 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 19.09.2020

Принята к публикации / Accepted: 16.10.2020



# Динамика лабораторных показателей у детей с легкой персистирующей бронхиальной астмой

И.А. Фёдоров, О.Г. Рыбакова

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** проследить динамику лабораторных показателей у детей с легкой персистирующей бронхиальной астмой (БА) в разные периоды заболевания на фоне базисной терапии и без нее.

**Дизайн:** проспективное когортное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 42 пациента с легкой персистирующей БА в возрасте от 5 до 16 лет. Каждый ребенок наблюдался в течение 3 лет. В начале исследования и при каждом обращении у всех больных определяли уровни эозинофилов общего анализа крови (ОАК), назального секрета (НС) и индуцированной мокроты (ИМ), а также эозинофильного катионного протеина (ЭКП) в сыворотке крови, исследовали функцию внешнего дыхания. Все дети периодически получали базисную терапию низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС), 18 детей дополнительно получали аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ).

**Результаты.** Лечение ингаляционными ГКС при обострении БА способствовало нормализации содержания эозинофилов мокроты, НС и ОАК. В период ремиссии БА отмечалось повышение уровней эозинофилов НС и ИМ, хотя симптомы ринита и БА пациентов не беспокоили. Уровень эозинофилов ИМ при этом был выше, чем в период контроля БА ( $p = 0,05$ ), и ниже, чем во время обострения ( $p < 0,05$ ). В нашем исследовании не выявлены отличия в лабораторных показателях у детей, получавших и не получавших АСИТ, на фоне терапии низкими дозами ингаляционных и назальных ГКС.

**Заключение.** Эозинофильный воспалительный фенотип у пациентов не менялся в зависимости от стажа заболевания и курсов контролирующей терапии. Количество эозинофилов ИМ, на фоне которого происходило обострение БА, по данным исследования, составило 8,0% [3,0–16,0%]. Этот показатель можно использовать как дополнительный предиктор необходимости увеличения объема терапии (переход на ступень вверх). Вне зависимости от периода заболевания и получаемой терапии наблюдались корреляции между уровнями эозинофилов крови и ИМ и между концентрациями эозинофилов ИМ и ЭКП в крови.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, эозинофилы, индуцированная мокрота, воспалительный фенотип.

**Вклад авторов:** Фёдоров И.А. — планирование, разработка дизайна исследования, утверждение рукописи для публикации; Рыбакова О.Г. — обследование пациентов, сбор первичного материала для рукописи, анализ полученной информации, статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Фёдоров И.А., Рыбакова О.Г. Динамика лабораторных показателей у детей с легкой персистирующей бронхиальной астмой. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 48–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-48-51



## Laboratory Dynamics in Children With Mild Persistent Bronchial Asthma

I.A. Fedorov, O.G. Rybakova

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovsky Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

## ABSTRACT

**Study Objective:** to track the laboratory dynamics in children with mild persistent bronchial asthma (BA) at various stages of disease with or without baseline therapy.

**Study Design:** prospective cohort study.

**Materials and Methods.** The study included 42 patients with mild persistent BA aged 5 to 16 years. Each child was followed up for 3 years. At initiation of the study and during each visit, all patients had their blood eosinophils, nasal discharge (ND) and induced sputum (IS), as well as serum eosinophil cation protein (ECP) tested; and their respiratory function was assessed. All children were prescribed baseline therapy with low doses of inhalative glucocorticosteroids (GCS); 18 children also received allergen-specific immunotherapy (ASIT).

**Study Results.** Inhalative GCS for BA exacerbations facilitated normalisation of sputum, ND and blood eosinophils. During periods of BA remission, ND and IS eosinophil levels increased, but patients did not have rhinitis and BA symptoms. Eosinophil levels in IS were higher vs. BA control ( $p = 0.05$ ) and lower vs. disease exacerbations ( $p < 0.05$ ). We did not find any differences in laboratory results in children with or without ASIT who were treated with low doses of inhalative and nasal GCS.

**Conclusion.** Eosinophile inflammatory phenotype in patients did not change depending on disease duration and control therapies. According to the study data, eosinophile levels in IS, when BA exacerbation was recorded, were 8.0% [3.0–16.0%]. This value can be used as an additional predictor for the need in increased therapy (a step forward). Irrespective of the disease stage and therapy, there was correlation between blood eosinophile level and IS eosinophile level and between IS eosinophile level and blood ECP concentration.

**Keywords:** bronchial asthma, children, eosinophiles, induced sputum, inflammatory phenotype.

Фёдоров Игорь Анатольевич (**автор для переписки**) — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии имени Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 4305-6948. E-mail: ifedorov@mail.ru

Рыбакова Ольга Геннадьевна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 1334-6396. E-mail: gallo53@mail.ru



**Contributions:** Fedorov, I.A. — study design and planning; approval of the manuscript for publication; Rybakova, O.G. — patient examination, raw materials collection for manuscript, information analysis, statistical data processing, manuscript preparation.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Fedorov I.A., Rybakova O.G. Laboratory Dynamics in Children With Mild Persistent Bronchial Asthma. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 48–51. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-48-51

## ВВЕДЕНИЕ

Прошло больше 20 лет с того времени, как в России был внедрен метод индуцированной мокроты (ИМ) для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей у взрослых пациентов, и более 10 лет с тех пор, как в практику врачей-аллергологов г. Челябинска внедрили метод ИМ и анализа цитологии ИМ для диагностики и мониторинга бронхиальной астмы (БА) у детей [1–3].

Ценность данной методики заключается в том, что она позволяет более достоверно и неинвазивно провести раннюю диагностику БА у детей раннего возраста, а также оценить эффективность проводимой базисной терапии [1]. Благодаря анализу цитологии ИМ стало возможным определить воспалительный фенотип на уровне слизистой оболочки бронхов [3–6].

У врачей появилась возможность получать цитологическую картину воспалительных изменений на уровне слизистой оболочки бронхов и наблюдать, как она меняется в разные периоды течения БА на фоне базисной терапии и без нее [4, 7].

**Цель исследования:** проследить динамику лабораторных показателей у детей с легкой персистирующей БА в разные периоды заболевания на фоне базисной терапии и без нее.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективном когортном исследовании приняли участие 42 пациента с легкой персистирующей БА в возрасте от 5 до 16 лет: 28 мальчиков, 14 девочек. Исследование проводилось на базе детского аллергологического отделения МАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница № 1» (г. Челябинск) с 2014 по 2019 г. Набор детей и последующее наблюдение осуществлялись в течение 5 лет, каждый ребенок наблюдался в течение 3 лет. Все дети состояли на диспансерном учете у врача-аллерголога в поликлинике, приходили на контрольные осмотры в декретированные сроки и при обострении.

В начале исследования и при каждом обращении у всех участников определяли содержание эозинофилов общего анализа крови (ОАК), назального секрета (НС) и ИМ, эозинофильного катионного протеина сыворотки крови (ЭКП), референсные значения которого в 0–12 лет — 0–10 нг/мл, более 12 лет — 0–24 нг/мл; исследовали ФВД и показатель ОФВ<sub>1</sub>.

Диагностически значимым считалось количество эозинофилов в НС  $\geq 5\%$ , в ИМ  $\geq 2,5\%$  [3].

В начале исследования также измеряли концентрации общего IgE (референсные значения с 1 года до 6 лет — 0–60 МЕ/мл, с 6 до 10 лет — 0–90 МЕ/мл, с 10 до 16 лет — 0–200 МЕ/мл) и специфических IgE. При постановке диагноза детям назначалась базисная терапия низкими дозами ингаляционных и назальных ГКС. На 1-м году наблюдения 18 детям, помимо базисной терапии, была назначена аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) причинно-значимым аллергеном.

Период исследования разделен нами на нижеследующие этапы, которые подверглись анализу.

**Этап I (начало исследования)** — у детей впервые выставлен диагноз БА легкого персистирующего течения: на момент

обследования есть симптомы БА (обострение), базисную терапию они не получают.

**Этап II (1-й год наблюдения)** — на момент осмотра базисную терапию дети получают, симптомов БА нет (БА контролируемая).

**Этап III (2-й год наблюдения)** — на момент осмотра базисную терапию не получают, симптомов БА нет (период ремиссии БА).

**Этап IV (3-й год наблюдения)** — на момент осмотра зафиксировано обострение БА, базисную терапию дети не получают.

**Этап V (3-й год наблюдения)** — на момент осмотра симптомов БА нет, базисную терапию получают (БА контролируемая).

Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи пакетов статистических программ Statistica 6.0. Для описания количественных признаков в выборке рассчитывались медиана и интерквартильный размах (Ме; 25–75%).

Для сравнительного анализа данных при отличном от нормального распределении количественных признаков использовался непараметрический тест с критерием Вилкоксона. Оценку различий между группами по качественным признакам проводили с применением критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера.

Связь признаков исследовали с помощью вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наследственность по аллергическим заболеваниям была отягощена у 31 (73,8%) ребенка. Атопический дерматит диагностирован у 24 (57,1%) детей, сопутствующий аллергический ринит — у 100% пациентов. Растительная сенсibilизация была выявлена у 34 (80,9%), бытовая — у 31 (73,8%), эпидермальная — у 29 (69,0%), пищевая — у 27 (64,3%), грибковая — у 15 (35,7%), поливалентная — у 30 (71,4%) детей.

У всех обследованных детей определялся эозинофильный воспалительный фенотип. Динамика полученных лабораторных показателей представлена в *таблице*.

**Этап I (начало исследования).** Как видно из *таблицы*, количество эозинофилов НС и ИМ у детей было выше референсных значений [3], причем повышенный уровень эозинофилов НС имели 35 (83,3%), а эозинофилов ИМ — 36 (85,7%) человек. У 20 (47,6%) пациентов было увеличено содержание эозинофилов в ОАК.

Выявленные изменения вполне закономерны, так как у пациентов с БА преобладает эозинофильный фенотип [8–10]. При анализе иммунологических показателей обнаружено, что уровень ЭКП повышен у 38 (90,5%), уровень общего IgE — у 33 (78,6%) больных.

При исследовании ФВД ОФВ<sub>1</sub> был снижен только у 6 (14,3%) пациентов. По данным других исследователей, показатели ФВД у детей с БА часто бывают в пределах возрастной нормы, особенно при легком или контролируемом течении [11, 12].

**Этап II (БА контролируемая).** Как видно из *таблицы*, уровни эозинофилов ИМ, НС и ОАК статистически значимо

Лабораторные показатели обследованных детей  
в зависимости от клинической ситуации, %, Ме [25; 75]  
Laboratory results of children depending on the clinical settings

Этапы исследования / Examination stages	Эозинофилы индуцированной мокроты (референсные значения < 2,5%) / Induced sputum eosinophils (reference intervals < 2.5%)	Эозинофилы назального секрета (референсные значения < 5%) / Nasal discharge eosinophils (reference intervals < 5%)	Эозинофилы в общем анализе крови (референсные значения ≤ 5%) / Blood eosinophils (reference intervals ≤ 5%)
I	8,5 [4,0–20,0]	11,0 [6,0–50,0]	4,0 [2,0–7,0]
II	1,0 [0,0–3,3]*, **	4,5 [0,0–16,0]*, **	3,0 [2,0–4,0]*
III	4,0 [0,0–12,0]*, **, ***	8,0 [4,0–30,0]	2,0 [1,0–4,0]*, **
IV	9,0 [4,0–16,0]	20,0 [4,0–40,0]	5,0 [2,0–6,5]
V	2,0 [0,0–4,0]*, **	4,0 [3,0–10,0]**	3,0 [2,0–4,5]**

\* Отличия от этапа I статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\*\* Отличия от этапа IV статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\*\*\* Отличие от этапа II статистически значимо ( $p = 0,05$ ).

\* Statistically significant differences vs. stage I ( $p < 0.05$ ).

\*\* Statistically significant differences vs. stage IV ( $p < 0.05$ ).

\*\*\* Statistically significant differences vs. stage II ( $p = 0.05$ ).

снизились по сравнению с таковыми на этапе I и достигли референсных значений. Уменьшение  $ОФВ_1$  наблюдалось у 1 (2,4%) ребенка. Положительная динамика показателей может быть объяснена действием препаратов базисной терапии — ингаляционных ГКС.

**Этап III (период ремиссии БА).** У детей в период ремиссии БА показатели эозинофилов ИМ и НС превышали норму, количество эозинофилов ИМ стало выше, чем на фоне базисной терапии (этап II) ( $p = 0,05$ ) (см. табл.). У 3 (7,1%) детей отмечалось снижение  $ОФВ_1$ . Концентрация ЭКП была увеличена у 14 (33,3%) детей ( $p_{I-III} < 0,05$ ).

**Этап IV (3-й год наблюдения, обострение БА).** Уровни эозинофилов ИМ, НС, ОАК существенно повысились по сравнению с таковыми на фоне контролируемого течения БА (этап II) и ремиссии БА (этап III), они стали сопоставимыми со значениями этапа I. У 22 (52,4%) детей зафиксирован рост концентрации ЭКП ( $p_{III-IV} < 0,05$ ), у 6 (14,3%) — уменьшение  $ОФВ_1$ .

**Этап V (3-й год наблюдения, контролируемая БА).** Уровни эозинофилов ИМ, НС и ОАК находились в пределах референсных значений. Повышение содержания ЭКП отмечено у 14 (33,3%) пациентов, снижение  $ОФВ_1$  — у 4 (9,5%).

На 1-м году наблюдения 18 детям была назначена АСИТ причинно-значимым аллергеном, соответственно, 24 ребенка АСИТ не получали. У нас появилась возможность определить, влияет ли сопутствующая АСИТ на лабораторные показатели пациентов.

Среди получавших базисную терапию и терапию АСИТ на фоне контролируемого течения БА детей с повышенным уровнем эозинофилов ИМ было 7 (38,9%), НС — 6 (33,3%), ОАК — 3 (16,7%), среди детей без АСИТ — 10 (41,7%), 13 (54,2%) и 4 (16,7%) соответственно. На фоне контролируемого течения БА у детей с и без АСИТ полученные данные были сопоставимыми ( $p > 0,05$ ) [13].

В периоде ремиссии детей, получавших АСИТ ( $n = 18$ ), с повышенным уровнем эозинофилов ИМ было 7 (38,9%), НС — 12 (66,7%), ОАК — 2 (11,1%); без АСИТ ( $n = 24$ ) — 9 (37,5%) и 13 (54,2%) соответственно, увеличение количества эозинофилов ОАК отсутствовало (во всех случаях  $p > 0,05$ ).

Во время обострения БА в группе АСИТ было 16 (88,9%) детей с повышенным уровнем эозинофилов ИМ, НС — 16 (88,9%), ОАК — 10 (55,6%); в группе детей без АСИТ — 20 (83,3%), 19 (79,2%), 6 (25,0%) соответственно. Таким образом, в нашем исследовании не выявлены отличия в лабораторных показателях у детей, получавших и не получавших АСИТ, на фоне терапии низкими дозами ингаляционных и назальных ГКС.

Далее нами проанализирован уровень эозинофилов ИМ, на фоне которого появлялись симптомы БА, он составил 8,0% [3,0–16,0%]. По данным иностранных исследователей, сам по себе эозинофильный фенотип является более значительным фактором риска обострения БА, чем остальные фенотипы [5, 14]. У пациентов с эозинофильным воспалительным фенотипом обострения в течение года случаются чаще, чем у больных с нейтрофильным фенотипом [14]. Мы предлагаем при уровне эозинофилов ИМ 8,0% [3,0–16,0%] в зависимости от клинической ситуации либо повышать ступень базисной терапии, если ребенок ее получал, либо возобновлять базисную терапию, если в этот момент был перерыв.

Нами также проведен корреляционный анализ изучаемых показателей, по результатам которого вне зависимости от периода заболевания имеется слабая положительная корреляционная связь ( $r = 0,28$ ,  $p < 0,05$ ) между уровнем эозинофилов крови и ИМ и умеренной силы положительная корреляционная связь ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ) между концентрациями эозинофилов мокроты и ЭКП крови, что не противоречит данным других исследователей [6].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования, количественно эозинофильный воспалительный фенотип у пациентов не менялся в зависимости от стажа заболевания и проведенных курсов базисной терапии ингаляционными и назальными ГКС и аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), что вызывает вопросы у многих исследователей, занимающихся детской астмой [7, 15]. Это нехарактерно для взрослых пациентов, у которых воспалительный фенотип может меняться в зависимости от стажа заболевания, частоты обострений и курения [5].

Терапия ингаляционными и назальными ГКС на фоне обострения бронхиальной астмы (БА) способствовала нормализации количества эозинофилов индуцированной мокроты (ИМ) и назального секрета (НС).

У детей в период ремиссии БА отмечалось повышение содержания эозинофилов НС и ИМ, хотя симптомы ринита и БА пациентов не беспокоили.

Не выявлены отличия в лабораторных показателях у детей, получающих и не получающих АСИТ.

Уровень эозинофилов ИМ, на фоне которого происходило обострение БА, составил 8,0% [3,0–16,0%]. Этот показатель можно использовать как дополнительный предиктор необходимости увеличения объема терапии (переход на ступень вверх).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Жаков Я.И., Рыбакова О.Г., Куличков В.И. и др. Способ диагностики бронхиальной астмы у детей раннего возраста с использованием данных цитологии индуцированной мокроты: патент 2407451 РФ № 2009117008. Заявление 04.05.2009; опубликовано 27.12.2010. Бюлл. № 36. 14 с. [Zhakov Ya.I., Rybakova O.G., Kulichkov V.I. et al. Diagnosis of bronchial asthma in infants using induced sputum cytology: patent 2407451 RF No. 2009117008. Application dated 04/05/2009; published on 27/12/2010. Newsletter No. 36. 14 p. (in Russian)]
2. Мизерницкий Ю.Л., Жаков Я.И., Минина Е.Е. и др. Уровень метаболитов оксида азота в индуцированной мокроте: сравнительная характеристика у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Российский иммунологический журнал. 2008; 1: 179–80. Приложение 1: Труды Национальной конференции «Аллергология и клиническая иммунология — междисциплинарные проблемы». [Mizernitskiy Yu.L., Zhakov Ya.I., Minina E.E. et al. Nitrogen oxide metabolite levels in induced sputum: comparison in children with recurrent obstructive bronchitis and bronchial asthma. Russian Journal of Immunology. 2008; 1: 179–80. Supple 1: Proceedings of the National conference "Allergology and clinical immunology: interdisciplinary problems". (in Russian)]
3. Фёдоров И.А., Рыбакова О.Г., Степанов О.Г. Диагностика бронхиальной астмы у детей, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита в дошкольном возрасте, по результатам десятилетнего наблюдения. Человек. Спорт. Медицина. 2017; 17(1): 28–35. [Fedorov I.A., Rybakova O.G., Stepanov O.G. Diagnosed bronchial asthma in children with known episodes of acute bronchitis at an early age: evidence based on ten years of experience. Human. Sport. Medicine. 2017; 17(1): 28–35. (in Russian)]. DOI: 10.14529/hsm170103
4. Gao W., Han G.J., Zhu Y.J. et al. Clinical characteristics and biomarkers analysis of asthma inflammatory phenotypes. Biomarkers in Medicine. 2020; 14(3): 211–22. DOI: 10.2217/bmm-2019-0487
5. Suárez-Cuartín G., Crespo A., Mateus E. et al. Variability in asthma inflammatory phenotype in induced sputum. Frequency and causes. Arch. Bronconeumol. 2016; 52(2): 76–81. DOI: 10.1016/j.arbres.2015.03.007
6. Hilvering B., Vijverberg S.J.H., Jansen J. et al. Diagnosing eosinophilic asthma using a multivariate prediction model based on blood granulocyte responsiveness. Allergy. 2017; 72(8): 1202–11. DOI: 10.1111/all.13117
7. Green R.H., Pavord I. Stability of inflammatory phenotypes in asthma. Thorax. 2012; 67(8): 665–7. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201657
8. Henderson A.J. Childhood asthma phenotypes. Breathe. 2014; 10(2): 101–8. DOI: 10.1183/20734735.014613
9. Асирян Е.Г., Титова Н.Д. Характеристика эозинофильного фенотипа бронхиальной астмы у детей. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017; 1: 52–7. [Asiryani E.G., Titova N.D. Characteristic of the eosinophilic phenotype of bronchial asthma in children. Immunopathology, Allergology, Infectology. 2017; 1: 52–7. (in Russian)]. DOI: 10.14427/jipai.2017.1.52
10. Li H.W., Lin J.T., Nong Y. et al. Distribution of airway inflammation phenotype in patients with bronchial asthma and its correlation with control level. Zhonghua Yixuehui Zazhishu. 2019; 99(22): 1692–7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.22.002
11. Pijnenburg M.W., Baraldi E., Brand P.L.P. et al. Monitoring asthma in children. Eur. Respir. J. 2015; 45(4): 906–25. DOI: 10.1183/09031936.00088814
12. Korten I., Zacharasiewicz A., Bittkowski N. et al. Asthma control in children: body plethysmography in addition to spirometry. Pediatr. Pulmonol. 2019; 54(8): 1141–8. DOI: 10.1002/ppul.24320
13. Мухаметзянова В.Г., Рыбакова О.Г. Опыт применения сублингвальной вакцины «Сталораль» у детей. Российский иммунологический журнал. 2017; 11(20–4): 731–3. [Mukhametzyanova V.G., Rybakova O.G. Experience in use of sublingual vaccine "Staloral" in children. Russian Journal of Immunology. 2017; 11(20–4): 731–3. (in Russian)]
14. Walsh C.J., Zaihra T., Benedetti A. et al. Exacerbation risk in severe asthma is stratified by inflammatory phenotype using longitudinal measures of sputum eosinophils. Clin. Exp. Allergy. 2016; 46(10): 1291–302. DOI: 10.1111/cea.12762
15. Fleming L., Tsartsali L., Wilson N. et al. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. Thorax. 2012; 67(8): 675–81. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201064

Поступила / Received: 02.07.2020

Принята к публикации / Accepted: 23.09.2020





# Болезнь Вильсона — Коновалова у детей

А.Р. Рейзис

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** дать представление о современном состоянии проблемы болезни Вильсона — Коновалова (БВК) у детей и изучить клинико-лабораторные проявления, частоту и значение выявления болезни среди детей с гепатитом невыясненной этиологии (ГНЭ).

**Основные положения.** БВК, генетически обусловленное нарушение обмена меди, — одно из серьезнейших заболеваний, протекающих под маской ГНЭ. До настоящего времени данные о частоте БВК у детей практически отсутствуют, а диагностические возможности остаются предметом дискуссий. Нами проведен обзор данных мировой литературы по БВК в детском возрасте, а также обследованы 103 ребенка 3–16 лет с диагнозом ГНЭ (длительность наблюдения — 3–7 лет). Подробно описаны два клинических случая. Наряду с показателями общеклинических исследований определялись показатели обмена меди в крови и в суточной моче. Генетические исследования включали выявление мутаций в гене *ATP7B* с изучением от 12 до 34 аллелей.

**Заключение.** БВК у детей — нередкая причина поражения печени, она встречается у 11–12% детей с ГНЭ. Диагностика ее трудна и обеспечивается совокупностью таких тестов, как оценка уровня меди в суточной моче и генетическое исследование на БВК при исключении других известных и распространенных причин поражения печени (вирусных, неалкогольной жировой болезни печени, аутоиммунного гепатита, первичного склерозирующего холангита на фоне воспалительных заболеваний кишечника и др.). Ключевыми моментами, определяющими предотвращение тяжелых органных поражений и летального исхода у детей с БВК, являются высокая настороженность и максимально раннее обнаружение болезни, обеспечивающие своевременное начало терапии и благоприятную судьбу ребенка. Огромное значение в связи с пожизненностью терапии имеет поддержание комплаентности к ней, связанное с уровнем образования и внимательным отношением семьи.

**Ключевые слова:** болезнь Вильсона — Коновалова, дети, диагностика, терапия, исходы.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Рейзис А.Р. Болезнь Вильсона — Коновалова у детей. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 52–56. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-52-56



# Hepatolenticular Degeneration in Children

A.R. Reisis

Central Scientific and Research Institute of Epidemiology at the Federal Service for Oversight of Consumer Protection and Welfare of the Russian Federation; 3A Novogireevskaya Str., Moscow, Russian Federation 111123

## ABSTRACT

**Objective:** to present the current situation with hepatolenticular degeneration (HLD) in children and to study clinical and laboratory manifestations, prevalence and significance of the disease in children with unexplained hepatitis (UH).

**Key Points.** HLD, genetic copper metabolism imbalance, is a serious condition masked by UH. There is practically no information on prevalence of HLD in children; and diagnostic capabilities are still a matter of arguments. We have reviewed literature sources on HLD in children and examined 103 children aged 3 to 16 years diagnosed with UH (follow-up period of 3 to 7 years). Two cases have been discussed in detail. In addition to routine clinical examinations, we have tested copper metabolism in blood and 24-hour urine specimen. Genetic tests were conducted to find *ATP7B* mutations (12 to 14 alleles were examined).

**Conclusion.** HLD in children is not an uncommon cause of hepatic involvement; it affects 11–12% children with UH. Diagnostics is challenging and achieved with a number of tests such as measurement of copper levels in 24-hour urine specimen and genetic tests for HLD with exclusion of any other known and common causes of hepatic conditions (viral, nonalcoholic fatty liver disease, autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis associated with inflamed intestine, etc.). Key aspects in prevention of severe organ failures and death in children with HLD are high awareness and early disease detection with timely therapy initiation and favourable outcome. Of the utmost importance in life-long therapy is compliance associated with the level of education and attention from family members.

**Keywords:** hepatolenticular degeneration, children, diagnosis, therapy, outcomes.

**Conflict of interest:** The author declares that she does not have any conflict of interests.

**For citation:** Reisis A.R. Hepatolenticular Degeneration in Children. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 52–56. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-52-56

**Б**олезнь Вильсона — Коновалова (БВК), гепатолентикулярная дегенерация, генетически обусловленное нарушение обмена меди — одно из серьезнейших заболеваний, протекающих под маской гепатита невыясненной этиологии (ГНЭ). В последнее время проблема БВК актуализировалась в связи с расширением возможностей диагностики и появлением эффективных методов лечения.

Заболевание характеризуется годами бессимптомного течения, проявляясь клинически лишь на стадии необратимых изменений печени (цирроза) и лентикулярных структур мозга.

До настоящего времени данные о частоте БВК у детей практически отсутствуют, а диагностические возможности остаются предметом дискуссий. При этом раннее распознавание болезни, до развития выраженных клинических

Рейзис Ара Романовна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора России. 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А. E-mail: bobandara@mail.ru

проявлений, и своевременное назначение специфической терапии способны полностью изменить судьбу ребенка: предотвратить неизбежные трагические события с развитием прогрессирующего цирроза печени и тяжелого поражения мозга.

Цель данной статьи: дать представление о современном состоянии проблемы БВК у детей и изучить клинико-лабораторные проявления, частоту и значение выявления болезни среди детей с ГНЭ.

Проведен обзор и анализ имеющихся данных мировой литературы по БВК в детском возрасте, а также обследованы 103 ребенка 3–16 лет с диагнозом ГНЭ (длительность наблюдения — 3–7 лет). Наряду с показателями общеклинических исследований определялись показатели обмена меди в крови и в суточной моче. Генетические исследования включали выявление мутаций в гене *ATP7B* с изучением от 12 до 34 аллелей.

БВК впервые описана S.A.K. Wilson в 1912 г., а в дальнейшем на протяжении 1927–1960 гг. на большом клиническом материале Н.В. Коноваловым досконально изучены ее патоморфология, патофизиология и биохимические проявления [1].

По современным воззрениям, БВК — тяжелая наследственная патология, генетически детерминированная с ауто-сомно-рецессивным типом наследования, жестко привязанная к гену *ATP7B*, кодирующему транспортирующую медь АТФазу печени, но имеющая высокую аллельную гетерогенность (более 500 мутаций). При этом возможно как гомо-, так и гетерозиготное состояние.

Патогенез БВК обусловлен дефектом медь-АТФазы в мембране гепатоцитов, который вызывает нарушение выведения меди с желчью, неуклонное накопление меди в печени, головном мозге, почках, роговице глаза с повреждением этих органов. В зависимости от основного органа-мишени различают печеночную и неврологическую формы. Изредка встречаются смешанные формы, но преобладают печеночные.

Последние данные о распространенности БВК в мире представлены в 2019 г. в работе [2], в которой проведен систематический поиск всех соответствующих исследований распространенности болезни. Авторы отмечают, что предыдущие сведения такого рода были получены в 1984 г. (оценка Шейнберга — Штернлиба). Частота БВК была равна 1 : 30 000, но эти сведения основывались на ограниченных тогда данных. Хотя оценка Шейнберга — Штернлиба предполагает большое количество пропущенных случаев с потенциально фатальными последствиями, она все еще широко используется.

В настоящее время доступны клинические и генетические исследования более высокого качества. В нашу работу включены эти данные для обновления оценки и получения современного представления о распространенности заболевания.

В общей сложности в окончательный анализ вошли 59 исследований (50 клинических и 9 популяционно-генетических), проведенных на основе требований доказательной медицины. Выделены четыре недавних клинических исследования, основанных на общенациональных базах данных высокого качества, с оценками частоты БВК от 1 : 29 000 до 1 : 40 000. Болезнь более распространена в отдельных популяциях благодаря частым бракам двоюродных братьев и сестер и/или более высокой частоте мутаций. При расчете распространенности на основе заболеваемости, связанной с числом рождений, она составляла от 1 : 40 000 до 1 : 50 000.

Клинические скрининговые исследования, включая исследование на наличие кольца Кайзера — Флейшера или уровень церулоплазмينا в крови, не улучшили эти оценки из-за недостаточного размера выборки, а также недостаточной специфичности показателя церулоплазмينا или позднего и нечастого появления при печеночных формах болезни колец Кайзера — Флейшера.

Результаты популяционных генетических исследований в США и Великобритании не расходились с клиническими оценками распространенности заболевания. Однако возникает вопрос, является ли пенетрантность действительно 100%-ной, как это принято считать.

Мы допускаем, что первоначальная характеристика частоты БВК (1984) от 1 : 30 000 до 1 : 50 000 все еще кажется действительной, по крайней мере для США, Европы и Азии. Однако обращаем внимание на то, что в некоторых популяционных исследованиях генетическая распространенность была в 3–4 раза выше, чем клинические оценки. Проблема требует дальнейшего изучения.

Работ, специально рассматривающих частоту встречаемости БВК в детском возрасте, мы не встретили. Это положение напрямую соотносится с проблемой поздней диагностики заболевания. Она представляет собой очень важную, но чрезвычайно сложную задачу. По данным клиницистов, имеющих огромный опыт наблюдения больных БВК, в том числе детей, диагноз непоправимо запаздывает — как минимум на 4–15 лет [3, 4].

Это связано с клиническими особенностями заболевания, которое характеризуется, с одной стороны, многолетним отсутствием симптомов, «клинической тишиной», с другой — редкой многоликостью, позволяющей клиницистам давать ему такие названия, как «великий имитатор» [5], «хамелеон» [6], «чемпион камуфляжа» [7]. Возраст манифестации широко варьирует — от менее 1 года до более 70 лет [5]. Клинические симптомы неспецифичны и многообразны, а наиболее частыми клинико-лабораторными проявлениями становятся «необъяснимое» упорное повышение активности трансаминаз и непостоянное и умеренное увеличение размеров печени [3, 7].

Поэтому любое неясное поражение печени — повод для поиска или исключения БВК в любом возрасте [7, 8].

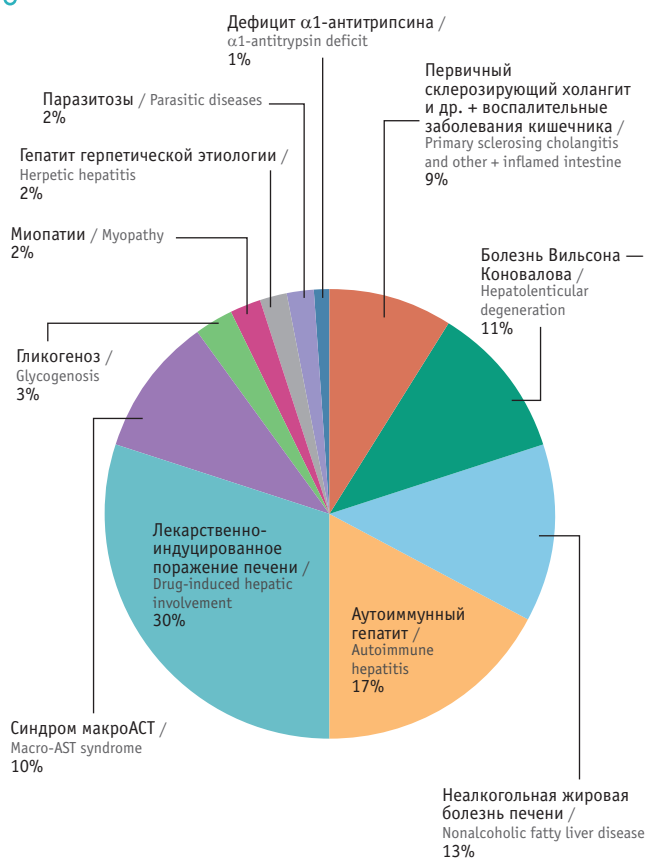
По нашим данным (*рис.*), БВК занимает заметное место (11%) среди наиболее часто диагностируемых заболеваний в группе детей, обследуемых по поводу ГНЭ, уступая лишь наиболее часто встречающимся патологиям — лекарственному и аутоиммунному гепатитам и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [9]. Самым ранним симптомом было необъяснимое повышение активности АЛТ и АСТ. Аналогичные данные приводят и другие исследователи [3, 10], настаивая на недостаточной специфичности большинства используемых тестов [6, 10–12].

Алгоритм распознавания БВК, естественно, требует параллельного исключения вирусного, инфекционного, паразитарного поражения печени, НАЖБП, аутоиммунного и лекарственного гепатита.

Если рассмотреть современные диагностические критерии БВК и значимость отдельных диагностических параметров в исторически-хронологическом порядке их появления в клинической практике, получаем следующие данные [7, 8, 10–13].

*Кольцо Кайзера — Флейшера* у детей до 6 лет отсутствует при всех формах. Чувствительность этого симптома — 72,2%, при печеночной форме низкая — 63,3%, при неврологической

Рис. Этиология поражения печени у детей с диагнозом гепатита невыясненной этиологии  
Fig. Hepatic involvement aetiology in children with unexplained hepatitis



высокая — 93,4%. Специфичность его высокая, но появление весьма позднее (чаще всего на фоне уже сформировавшихся тяжелых и необратимых изменений в органах), в связи с чем он не может служить для ранней диагностики БВК.

*Снижение уровня церулоплазмينا в крови* — биохимический тест, когда-то считавшийся главным, на основании которого ставился или снимался диагноз БВК. В настоящее время его значимость в этом качестве подвергается сомнению, так как показано, что при умеренной чувствительности (71%) специфичность его очень низка — 50%.

*Повышение уровня меди в суточной моче* — более чувствительный (86,7%) и специфичный (78%) тест. Он до настоящего времени служит первым ориентировочным и, в случае положительных результатов, одним из подтверждающих диагноз исследованием.

*Тест с D-пеницилламином* менее чувствителен (78%), но высоко специфичен (97%), в связи с чем полезен как дополнительный, подтверждающий результаты анализа на уровень меди в суточной моче.

*Медь в ткани печени при гистологическом исследовании биопсийного материала (окраска биоптата на содержание меди родамином)* — при довольно высокой чувствительности (91%) недостаточно специфичный тест (65,4%) и может не выявить увеличение ее количества в препарате. Отсутствие или слабая выраженность данных о повышении содержания меди в биоптате не должны служить основанием для снятия диагноза БВК, тем более что подобное наблюдается, как правило, на ранних стадиях заболевания, когда диагноз особенно важен и судьбоносен. Поэтому диагности-

ческая необходимость пункционной биопсии печени у детей при подозрении на БВК недостаточно оправдана, а результаты не абсолютны. При большинстве заболеваний печени, особенно в педиатрии и на фоне внедрения эластографии, указанное инвазивное исследование перестает быть «золотым стандартом» диагностики.

*Генетическое обследование (прямое секвенирование ДНК)* представляет собой в настоящее время основу диагностики БВК. Но даже это самое современное диагностическое исследование при практически 100%-ной специфичности не имеет 100%-ной чувствительности и пенетрантности (90%).

Сегодня можно утверждать, что три главных фактора своевременной диагностики БВК следующие:

- 1) постоянная настороженность в отношении заболевания, «высокий индекс подозрительности» [5, 7] при любом неясном поражении печени;
- 2) учет всей совокупности клинико-лабораторных параметров при целенаправленном обследовании, включая генетические;
- 3) осторожная оценка пороговых и/или отрицательных значений тестов в плане отказа от диагноза БВК, поскольку ни один из них в отдельности, даже генетический (неполный охват аллелей), не может служить для этого достаточным основанием.

В очень сложных случаях допустимо прибегнуть к пробному лечению (*ex juvantibus*) специфическими препаратами (D-пеницилламином и др.) в течение 1–3 месяцев.

Подобный подход диктуется тем, что лечение хелаторами меди высокоэффективно и способно предотвратить тяжелые органные поражения и летальный исход, но лишь при своевременной постановке диагноза в доцирротическую фазу заболевания [3, 5–9].

Соотношение клинического и генетического диагнозов хорошо продемонстрировано в работе J. Usta и соавт. [14], где представлено распределение гена БВК в одной ливанской семье. Обследованы 76 членов семьи, в которой зарегистрированы 7 единокровных браков и 9 больных клинически выраженной БВК. Печеночная форма была у 6 человек, неврологическая — у 2, смешанная — у 1. При генетическом обследовании найдены 33 носителя мутации гена *ATP7B*.

По нашим данным за 5 лет (2012–2017), у 12 детей в возрасте 3–17 лет с подозрением на БВК генетическое подтверждение получено в 100% случаев, при этом гомозигота — у 9, гетерозигота — у 3 (3 : 1), классическая мутация (12 аллелей) выявлена у 10 детей, а у 2 обследованных мутации, подтвердившие диагноз, обнаружены лишь при расширенном поиске (34 аллели). На момент обследования в связи с диагнозом ГНЭ доцирротическая стадия была у 10 детей, а цирроз печени классов А, В по Чайльд — Пью — у 2 детей. Эффективность лечения, начатого у 10 пациентов в доцирротическую фазу, достигла 100%.

Приведем два клинических примера.

**Больной С., 1989 года рождения, Республика Беларусь**  
15.10.2013 г. — упал в метро, доставлен в больницу, где впервые обнаружено резкое увеличение и плотность печени и селезенки. Общий анализ крови: снижение уровня гемоглобина (87 г/л), числа лейкоцитов ( $2,1 \times 10^9$ /л) и тромбоцитов ( $90 \times 10^9$ /л). Активность АЛТ и АСТ — 3N, уровень  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) — 2N, содержание общего белка и альбумина снижено в 1,5 раза,  $\gamma$ -глобулина — увеличено до 30%. Анализ на маркеры гепатитов В, С отрицательный.

Диагноз: *Цирроз печени невыясненной этиологии.*  
Выписан домой.



На приеме. Учится в институте и работает в Москве. Вредных привычек нет. Считал себя здоровым. В анамнезе: в 9 лет впервые обнаружены увеличение печени и повышение активности трансаминаз в 1,5–2 раза. Диагноз — *вирусный гепатит А*, которым и пытались объяснить в последующем неоднократно (в течение 15 лет!) периодические рост активности трансаминаз и увеличение печени. При дополнительном обследовании — фиброз печени при эластографии (F-4). Уровень церулоплазмينا в 2 раза ниже нормы, проба с D-пеницилламином в суточной моче резко положительна.

Диагноз: *Болезнь Вильсона — Коновалова*.

Направлен на обследование с целью решения вопроса о трансплантации печени.

**Больная Р., 2003 года рождения, Пермский край, г. Березники**

Беременность матери и роды — без особенностей. Ранний анамнез: частые ОРВИ, бронхиты, 2 раза пневмония.

Июль 2005 г. Впервые на УЗИ — умеренная гепатоспленомегалия при нормальных биохимических пробах, которая бесосновательно объяснялась частыми заболеваниями.

Октябрь 2009 г. Боли в животе, печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги, активность АЛТ и АСТ увеличена в 1,5–2 раза. Выявляются анти-IgG к хламидиям. Диагноз: *Хламидиоз с поражением печени*. Лечение азитромицином, ИФН  $\alpha$ -2b. Активность АЛТ и АСТ временно нормализовалась.

Март 2010 г. Активность АЛТ — 2–5N, АСТ — 1,5–13N, содержание щелочной фосфатазы — 1,5N, ГГТ — 6N. Выявлены антитела к вирусу Эпштейна — Барр и герпесу 6-го типа. Пролечена с минимальным и кратковременным улучшением проб.

Май 2010 г. Впервые обследована на БВК: уровень церулоплазмينا оказался равным 10,1 г/дл при норме 19–49 г/дл, уровень меди в крови — 10,0 мкг/л при норме 13–25 мкг/л, содержание меди в суточной моче (без пробы с D-пеницилламином) в норме.

При генетическом обследовании в Медико-генетическом научном центре им. акад. Н.П. Бочкова найдена мутация с.3207 C > A в гетерозиготном состоянии.

Диагноз: *Болезнь Вильсона — Коновалова*. Начато лечение D-пеницилламином в дозе 250 мг/сут.

Ноябрь 2010 г. Госпитализация в Российскую детскую клиническую больницу (РДКБ) ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Активность АЛТ и АСТ — 2–2,5N, концентрация церулоплазмينا в 2 раза ниже нормы, проба с D-пеницилламином в суточной моче резко положительная (52,3 мг до и 236 мг после приема D-пеницилламина), на УЗИ — умеренная гепатомегалия, однако пункционная биопсия печени, выявившая нарушение архитектоники, порто-портальные септы, дисконфлексацию балок, но не давшая положительной реакции на медь (Biooptica), послужила основанием для снятия диагноза БВК (!) и отмены D-пеницилламина.

Июнь 2011 г. На фоне отмены D-пеницилламина ситуация резко ухудшилась. Повторная госпитализация в РДКБ. Активность АЛТ и АСТ повысилась до 3N, проба с D-пеницилламином — 330,4 мг против 61,0 мг, УЗИ-диффузные изменения паренхимы печени, эластография — F-2. Диагноз БВК подтвердился, снова назначен D-пеницилламин, на этот раз в адекватной дозе (500 мг/сут).

2012–2015 гг. Общий анализ крови, биохимические пробы стойко в норме, УЗИ без отклонений. Фиброз — F-0.

Март 2016 г. (на приеме). Тринадцатилетняя девочка, жалоб нет, интеллектуальное и физическое развитие

в норме. Состояние органов без отклонений. Все лабораторные показатели в норме.

На МРТ головного мозга — единичные очаги глиоза при отсутствии отклонений в неврологическом статусе.

У матери ребенка при генетическом обследовании также выявлена БВК в гетерозиготном состоянии (бессимптомная форма).

Заместительное лечение препаратами, способствующими выведению меди (D-пеницилламином, препаратами цинка и др.), назначается на всю жизнь и при адекватных дозах дает выраженный положительный эффект уже через 6–12 месяцев [3]: снижается активность трансаминаз, нормализуется суточная экскреция меди с мочой, уменьшаются размеры и степень фиброза печени.

По мере накопления опыта лечения больных БВК выясняется, что, кроме своевременности назначения терапии, важную роль играет приверженность пациента к лечению. Целый ряд работ последнего времени посвящен специально этому вопросу.

Так, W. Maselbas и соавт. в 2019 г. [15] отмечают, что у пациентов с хроническими заболеваниями, как правило, низкая комплаентность к медикаментозному лечению, что влияет на его эффективность. Целью исследования было оценить степень приверженности к многолетнему лечению пациентов с БВК, проанализировать ее влияние на исход заболевания и выявить факторы, способные воздействовать на комплаентность к терапии.

Ретроспективно проанализированы 170 пациентов с БВК, которые начали лечение между 1995 и 2005 г., для оценки постоянства или непостоянства терапии. Последнее было определено как по крайней мере один зарегистрированный перерыв продолжительностью более 3 месяцев или минимум два перерыва продолжительностью более 2 месяцев.

Выяснилось, что только 74,1% пациентов непрерывно продолжали лечение в течение 11,7 года наблюдения. Регулярность лечения серьезно влияла на клинические результаты. У «постоянных» больных улучшение состояния и отсутствие прогрессирования БВК наблюдались существенно (в 2–20 раз) и высоко значимо чаще, чем у «непостоянных» (29,4% и 68,3% против 2,3% и 45,5%;  $p < 0,001$  в обоих случаях). Напротив, у «непостоянных» пациентов намного чаще отмечалось ухудшение течения БВК (52,3% против 2,4%).

Тип лечения БВК, пол, фенотипические особенности и даже нежелательные явления, связанные с приемом лекарств, существенно не влияли на приверженность к лечению. Зато уровень образования (высшее, среднее) и внимательное отношение семьи стали наиболее важными факторами, связанными с поддержанием комплаентности к терапии.

Подобного же мнения придерживаются отечественные педиатры [3, 9].

Педиатр, столкнувшийся с неясными клинико-лабораторными проявлениями поражения печени, обязательно должен подумать о возможности БВК, провести целенаправленное обследование и в случае ее распознавания назначить адекватную терапию хелаторами меди, объяснив родителям важность и необходимость пожизненного лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Болезнь Вильсона — Коновалова (БВК) у детей — нередкая причина поражения печени, встречающаяся среди гепатитов невыясненной этиологии с частотой 11–12%.

Диагностика трудна и обеспечивается преимущественно совокупностью таких тестов, как оценка уровня меди

в суточной моче и генетическое исследование на БВК при исключении других известных и распространенных причин поражения печени (вирусных, неалкогольной жировой болезни печени, аутоиммунного гепатита, первичного склерозирующего холангита на фоне воспалительных заболеваний кишечника и др.).

Ключевыми моментами, определяющими предотвращение тяжелых органических поражений и летального исхода у детей с БВК, являются высокая настороженность в отношении этого заболевания и максимально раннее выявление болезни, обеспечивающее своевременное начало терапии и благоприятную судьбу пациента.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. М.: Медгиз; 1960. 556 с. [Konovalov N.V. Hepatolenticular disease. M.: Medgiz; 1960. 556 p. (in Russian)]
2. Sandahl T.D., Laursen T.L., Munk D.E. et al. The prevalence of Wilson's disease: an update. *Hepatology*. 2020; 71(2): 722–32. DOI: 10.1002/hep.30911
3. Багаева М.Э., Строкова Т.В., Зубович А.И. и др. Течение болезни Вильсона: длительное наблюдение. В кн.: Материалы XXV Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. М.; 2018: 203–4. [Bagaeva M.E., Strokovaya T.V., Zubovich A.I. et al. Course of hepatolenticular degeneration: long-term follow-up. In: Proceedings of the XXVth International congress of paediatric gastroenterologists of Russia and CIS states. Current issues of abdominal pathologies in children. M.; 2018: 203–4. (in Russian)]
4. Волошин-Гапонов И.К. Эпидемиология и неврология болезни Вильсона — Коновалова. *Укр. мед. часопис*. 2012; 6(92): 15–19. [Voloshin-Gaponov I.K. Hepatolenticular degeneration: epidemiology and neurology. *Ukr. J. of Med.* 2012; 6(92): 15–19. (in Russian)]
5. Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease. *Appl. Clin. Genet*. 2017; 10: 9–19. DOI: 10.2147/TACG.S 79121
6. Pfister E.D. Wilson's disease: what has been confirmed in diagnostic and therapy? *Internist (Berl.)*. 2017; 58(12):1233-1241. DOI: 10.1007/s00108-017-0342-9
7. Рейзис А.Р. Дифференциальная диагностика гепатитов у детей и болезнь Вильсона — Коновалова. В кн.: Материалы 10-го Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М.; 2018: 184. [Reisis A.R. Differential diagnosis of paediatric hepatitis and hepatolenticular degeneration. In: Proceedings of the 10th all-Russia infectious disease congress. M.; 2018: 184. (in Russian)]
8. Shimizu N. Diagnosis and treatment of Wilson disease in Japan. *Rinsho Shinkeigaku*. 2019; 59(9): 565–9. DOI: 10.5692/clinicalneuro.lcn-001241
9. Рейзис А.Р. Гепатиты невыясненной этиологии — проблемная зона гастроэнтерологии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение 47*. 2016; 26(1): 22, 78. [Reisis A.R. Unexplained hepatitis: a problematic area in gastroenterology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Supple 47*. 2016; 26(1): 22, 78. (in Russian)]
10. Nicastro E., Ranucci G., Vajro P. et al. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology*. 2010; 52(6): 1948–56. DOI: 10.1002/hep.23910
11. Sezer O.B., Perk P., Hoşnut F.Ö. et al. Is it necessary to re-evaluate diagnostic criteria for Wilson disease in children? *Turk. J. Gastroenterol*. 2014; 25(6): 690–5. DOI: 10.5152/tjg.2014.7787
12. Wang L., Sun L.Y., Huang J. et al. A clinicopathological analysis of 21 cases of hepatolenticular degeneration. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2018; 26(12): 903–8. DOI: 10.3760/cma.j.isn.1007-3418.2018.12.006
13. Vieira Barbosa J., Fraga M., Saldarriaga J. et al. Hepatic manifestations of Wilson's disease: 12-year experience in a Swiss tertiary referral centre. *Swiss Med. Wkly*. 2018; 148: w14699. DOI: 10.4414/smw.2018.14699
14. Usta J., Wehbeh A., Rida K. et al. Phenotype-genotype correlation in Wilson disease in a large Lebanese family: association of c.2299insC with hepatic and of p. Ala1003Thr with neurologic phenotype. *PLOS One*. 2014; 9(11): e109727. DOI: 10.1371/journal.pone.0109727
15. Masetbas W., Członkowska A., Litwin T. et al. Persistence with treatment for Wilson disease: a retrospective study. *BMC Neurol*. 2019; 19(1): 278. DOI: 10.1186/s12883-019-1502-4 

Поступила / Received: 04.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 20.03.2020

# Детская форма гипофосфатазии в реальной клинической практике

А.В. Витебская<sup>1</sup>, Е.В. Чернова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ КО «Городская детская поликлиника № 6» Детского поликлинического отделения № 4; Россия, г. Калининград

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** описание клинического случая гипофосфатазии (ГФФ), манифестировавшей в детском возрасте, и выявление клинических симптомов, наиболее типичных для детской формы ГФФ.

**Основные положения.** ГФФ — врожденное рахитоподобное заболевание, обусловленное снижением активности тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ЩФ). В зависимости от времени манифестации заболевания выделяют перинатальную, инфантильную, детскую и взрослую формы ГФФ.

В статье приводится описание клинического случая детской формы ГФФ у мальчика 3,5 лет. Диагноз ГФФ установлен на основании низкого уровня ЩФ и характерных рентгенологических признаков, подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании: обнаружена компаунд-гетерозиготная мутация c.571 G>A/c.144\_148dup в гене *ALPL*.

**Заключение.** Характерными проявлениями детской формы ГФФ являются задержка роста и мышечная гипотония, задержка моторного развития; нарушение походки, боли в мышцах, выраженная утомляемость, ограничивающие время ходьбы; рахитические деформации, раннее выпадение молочных зубов с неизменным корнем, дыхательные расстройства и частые бронхолегочные заболевания.

**Ключевые слова:** гипофосфатазия, дети, щелочная фосфатаза.

**Вклад авторов:** Витебская А.В. — сбор и анализ материалов, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Чернова Е.В. — клиническое ведение пациента, сбор и анализ материалов.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Витебская А.В., Чернова Е.В. Детская форма гипофосфатазии в реальной клинической практике. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 57–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-57-60

## Paediatric Hypophosphatasia in Real-Life Clinical Practise

A.V. Vitebskaya<sup>1</sup>, E.V. Chernova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 119881

<sup>2</sup> Municipal Children's Outpatient Hospital No. 6 (Children's Outpatient Department No. 4); 7/13 Sadovaya Str., Kaliningrad

## ABSTRACT

**Objective of the Paper:** to describe a clinical case of paediatric hypophosphatasia (HPP) and identify clinical signs, most characteristic of the paediatric HPP form.

**Key Points.** HPP is an congenital rickets-like disease caused by reduced activity of tissue-nonspecific alkaline phosphatase (ALP). According to the time of manifestation, there are perinatal, infant, paediatric, and adult HPPs.

The article describes a clinical case of paediatric HPP in a 3.5-year old boy. HPP was diagnosed due to reduced ALP and characteristic X-ray findings. The diagnosis was confirmed with DNA testing: compound heterozygous mutation in c.571 G>A/c.144\_148dup of *ALPL* was found.

**Conclusion.** Typical findings in paediatric HPP are growth retardation and muscular hypotonia, motor retardation; gait disturbances, myalgia, marked fatigue causing limited period of walking; rachitic deformations, premature loss of milk teeth with unchanged roots, respiratory disturbances, and frequent bronchopulmonary disorders.

**Keywords:** hypophosphatasia, children, alkaline phosphatase.

**Contributions:** Vitebskaya, A.V. — collection and analysis of materials, manuscript preparation, approval of the manuscript for publication; Chernova, E.V. — clinical management of the patient, collection and analysis of materials.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Vitebskaya A.V., Chernova E.V. Paediatric Hypophosphatasia in Real-Life Clinical Practise. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 57–60. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-57-60

Витебская Алиса Витальевна (автор для переписки) — доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), к. м. н., доцент. 119881, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9857-9551. <http://orcid.org/0000-0001-5689-0194>. E-mail: [dr.vitebskaya@gmail.com](mailto:dr.vitebskaya@gmail.com)

Чернова Елизавета Витальевна — врач детский эндокринолог высшей квалификационной категории ГБУЗ КО «Городская детская поликлиника № 6» ДПО № 4. 236005, Россия, г. Калининград, ул. Садовая, д. 7/13. E-mail: [avostmarhk@mail.ru](mailto:avostmarhk@mail.ru)





## ВВЕДЕНИЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — редкое врожденное рахитоподобное заболевание, обусловленное снижением активности тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ЩФ). Для ГФФ характерны нарушение минерализации скелета, костные деформации, выпадение зубов в раннем детском возрасте, дыхательные расстройства и неврологические нарушения [1].

В зависимости от времени манифестации заболевания выделяют перинатальную (первые проявления во внутриутробном периоде или при рождении), инфантильную (манифестация до 6 мес), детскую (с 6 мес до 18 лет) и взрослую (18 лет и старше) формы ГФФ. Степень тяжести проявлений обычно обратно пропорциональна возрасту дебюта болезни [2].

Целью нашей работы стало описание клинического случая ГФФ, манифестировавшего в детском возрасте, и выявление клинических симптомов, наиболее типичных для детской формы ГФФ.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент — мальчик 2016 года рождения, от беременности, протекавшей на фоне хронической внутриутробной гипоксии. Появился на свет после срочных самостоятельных родов с нормальными массо-ростовыми показателями (3800 г, 52 см), оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. На грудном вскармливании до 3 месяцев. Профилактические прививки по национальному календарю, без реакций. Травм и операций не было. Аллергоанамнез не отягощен. Родители среднего роста (мать — 160 см, отец — 170 см). Эндокринные заболевания у ближайших родственников не выявлены.

Ребенок с рождения наблюдался ортопедом по поводу врожденной левосторонней косилапости, в связи с чем проводилось консервативное лечение с положительной динамикой. Кроме этого, пациент был неоднократно осмотрен неврологом по поводу диффузной мышечной гипотонии, на фоне которой отмечалась задержка моторного развития. На первом году жизни также обращали на себя внимание частые респираторные инфекции и бронхиты, в 1 год 1 месяц ребенок перенес пневмонию.

На втором году жизни родители пациента стали отмечать снижение темпов роста, прогрессирующую деформацию нижних конечностей и грудной клетки. Самостоятельная ходьба — с возраста 1,5 года, однако в связи с выраженной утомляемостью и болевыми ощущениями мальчик проходил не более 10 метров.

В 1,5 года начали выпадать молочные зубы с неизменными корнями.

В 2 года на обзорной рентгенограмме грудной клетки впервые описаны изменения в виде выраженного утолщения грудинных концов всех ребер; метафизарные ростковые зоны плечевых костей с нечеткими «изъеденными» контурами.

В 2,5 года ребенка впервые проконсультировал детский эндокринолог в Детской городской поликлинике № 6 г. Калининграда, выявлено снижение уровня ЩФ, и по совокупности клинических, рентгенологических и лабораторных данных диагностирована ГФФ. В дальнейшем был подтвержден молекулярно-генетически: в гене *ALPL* найдена компаунд-гетерозиготная мутация с.571 G>A/с.144\_148dup.

Повторное обследование, проведенное в детском эндокринологическом отделении Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» в феврале–апреле 2020 г. в возрасте 3,5 года, подтвердило выраженную задержку роста — рост 87 см соответствует  $-2,55$  стандартного отклонения (SD),

масса тела соответствует верхней границе нормы — 14 кг (ИМТ —  $18,5 \text{ кг/м}^2$  или  $+2,04 \text{ SD}$ ). При осмотре обращает на себя внимание отсутствие 7 зубов.

Большой родничок открыт  $0,5 \times 0,5 \text{ см}$ , края не западают.

Выявлены рахитические деформации скелета: в области лучезапястных суставов по типу «браслеток», деформация реберных дуг по типу «четок», вальгусная деформация нижних конечностей, вальгусная установка стоп. Мышечный тонус снижен, особенно в ногах, походка переваливающаяся, мальчик самостоятельно проходит до 10 метров. По остальным органам и системам без особенностей.

Обследование подтвердило снижение уровня ЩФ. В анализах, проведенных в различных лабораториях, значение колебалось от 48 до 109 Ед/л (норма для мальчиков от 1 года до 10 лет — 156–369 Ед/л [3]). В то же время другие показатели кальций-фосфорного обмена оставались в пределах референсных значений либо умеренно повышенными: содержание кальция ионизированного — 1,26–1,27 ммоль/л (норма: 1,15–1,35 ммоль/л), фосфора — 2,36–2,38 ммоль/л (норма: 0,81–2,26 ммоль/л); 25ОНD — 34 нг/мл на фоне приема витамина D в дозе 1000 МЕ/сут и 64 нг/мл после увеличения дозы до 3000 МЕ/сут; паратгормона — 1,3 пмоль/л (норма: 1,3–10 пмоль/л).

При исследовании гормональных показателей патологии не выявлена: уровень ТТГ — 2,19–3,2 мЕд/л (норма: 0,5–3,5 мЕд/л), свободного Т4 — 17,5 пмоль/л (норма: 11–23 пмоль/л), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) — 68–104,4 нг/мл (норма: 15–189 нг/мл).

Проведено инструментальное обследование. УЗИ почек не показало патологии. При рентгенографии кистей, коленей и голеностопных суставов обнаружены отставание костного возраста на 1,5 года, признаки регионарного остеопороза, краевой узурации дистальных метафизов костей предплечий и голени, вальгусная деформация коленей и голеностопных суставов (рис. 1, 2).

Пациент осмотрен неврологом и ортопедом, которые подтвердили наличие диффузной мышечной гипотонии, нарушения походки по парапаретическому типу, вальгусной

Рис. 1. Рентгенограмма кистей пациента.

Иллюстрация авторов

Fig. 1. X-ray pattern of patient's hands. Image courtesy of the authors



Рис. 2. Рентгенограмма левого колена пациента.

Иллюстрация авторов

Fig. 2. X-ray pattern of patient's left knee. Image courtesy of the authors



деформации нижних конечностей (больше справа), последствием лечения врожденной левосторонней косолапости.

С учетом тяжести состояния мальчику рекомендована заместительная терапия препаратом асфотазы альфа.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В русскоязычной литературе мы нашли описание 17 клинических случаев ГФФ: 10 детей с перинатальной и инфантильной формами, 8 из которых получают заместительную терапию [4–10], а двое умерли до ее назначения [7, 11]; 5 пациентов с детской формой, получающие заместительную терапию (2 из них были описаны до лечения и на фоне заместительной терапии) [5, 6, 9, 10, 12, 13], и двое — со взрослой формой без лечения [14].

Так как у нашего больного диагностирована детская форма заболевания, мы попытались выявить клинические проявления и сроки их манифестации у описанных ранее пациентов. Согласно данным литературы, для детской формы ГФФ характерны деформации скелета, мышечная слабость, низкая минеральная плотность костной ткани, низкорослость, рецидивирующие переломы, задержка моторного развития, преждевременная потеря зубов, рахитические деформации, снижение минерализации костной ткани, хроническая боль в мышцах и костях [2].

У нашего пациента диагноз был заподозрен на основании клинических проявлений и подтвержден молекулярно-генетически несколько раньше (окончательно установлен в 3 года), чем в опубликованных ранее наблюдениях пациентов с детской формой ГФФ (4, 6, 7, 8 и 17 лет) [5, 6, 9, 10, 12, 13]. Относительно ранняя постановка диагноза, вероятно, является отражением большей информированности врачей в последние годы о таком орфанном заболевании, как ГФФ.

При анализе опубликованных клинических случаев выяснилось, что наиболее ранним клиническим проявлением ГФФ на первом году жизни, как и у нашего пациента, была задержка роста, наблюдавшаяся с 6-месячного возраста, которая часто, но необязательно сочеталась с плохой прибавкой

массы тела [5, 6, 9]. Кроме этого, могли обращать на себя внимание снижение мышечного тонуса, задержка моторного развития [5, 6, 9, 13] и дыхательные нарушения [12]. В первые годы жизни также были типичны частые респираторные инфекции и бронхиты [5, 6, 9, 12], а один из пациентов неоднократно перенес двусторонний экссудативный средний отит [10].

Одной из основных жалоб в первые годы жизни могли быть боли в ногах и быстрая утомляемость [9, 10], а после начала самостоятельной ходьбы — неустойчивая походка и частые падения [10]. У одного из больных имели место эпизоды немотивированной рвоты [6].

Раннее выпадение молочных зубов с интактными корнями отмечалось у пациентов с 1–2 лет [5, 6, 9, 10].

На первом году жизни некоторые больные наблюдались по поводу дисплазии тазобедренных суставов [5, 6, 9, 10]. Начиная со второго года жизни выявлялись краниосиностоз, плоско-вальгусная деформация стоп, вальгусная деформация коленных суставов, сколиотическая деформация позвоночника, лордотическая деформация поясничного отдела позвоночника, килевидная деформация грудной клетки, кифоз поясничного отдела позвоночника [5, 9, 12, 13]. Интересно отметить, что ни в одном из описаний не упоминается косолапость, что не позволяет нам с уверенностью говорить о том, является ли это состояние проявлением ГФФ или сопутствующим заболеванием.

Однако основной жалобой, в связи с которой пациенты попадали к эндокринологу, чаще всего была задержка роста, которая на момент постановки диагноза соответствовала значениям от  $-2,66$  до  $-2,37$  SD у детей 4–8 лет [5, 6, 9, 10, 12] и  $-3,24$  SD у пациента, диагноз которому был установлен в 17 лет [13]. При рентгенографии кистей определялись задержка костного возраста и остеопороз [9, 12].

Ни у кого из больных, кому проводилось гормональное обследование, не были снижены показатели ИФР-1 и пика секреции соматотропного гормона при проведении провокационных тестов [5, 9, 10, 13]. У одного ребенка выявлен первичный гипотиреоз с повышением уровня ТТГ до 12 Ед/л, в связи с чем назначена заместительная терапия левотироксином [9].

У всех пациентов наблюдался сниженный уровень ЩФ: у детей 4–8 лет он составлял 38–108 Ед/л [5, 6, 9, 12] при нижней границе нормы для возраста от 1 года до 10 лет 156 Ед/л [3], а у больного 17 лет — 18–20 Ед/л [13] при нижней границе нормы для мужчин 17–18 лет 59 Ед/л [3].

При проведении молекулярно-генетического исследования у всех описанных пациентов выявлены мутации в гене *ALPL*, причем наиболее часто встречалась с.571G>A р.Е191K (замена глутаминовой кислоты на лизин в позиции 191) [5, 6, 9, 12, 13], приводящая к снижению ферментативной активности ЩФ, которая была описана ранее у больных с различными формами ГФФ [15].

Для лечения пациентов с ГФФ с 2012 г. в мировой практике применяется патогенетическая фермент-заместительная терапия препаратом асфотазы альфа [16]. В нашей стране первые статьи, обобщающие опыт использования данного препарата, публикуются начиная с 2016 г. [6].

После назначения заместительной терапии у всех пациентов отмечался регресс клинических и рентгенологических симптомов заболевания, переставали беспокоить боли в мышцах, немотивированная рвота; улучшалась переносимость физических нагрузок, увеличивались длительность и расстояние пешей ходьбы [6, 9, 10, 13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характерными проявлениями детской формы гипофосфатазии являются задержка роста и мышечная гипотония, которая может приводить к задержке моторного развития и нарушению походки; боли в мышцах и выраженная утомляемость, ограничивающие время ходьбы; рахитические деформации, в том числе вальгусные деформации нижних конечностей; раннее выпадение молочных зубов с неизменным корнем, дыхательные расстройства и частые бронхолегочные заболевания.

Диагноз может быть установлен на основании данных анамнеза, характерной клинической картины, результатов рентгенологического и лабораторного исследований (выраженное снижение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и подтвержденными данными молекулярно-генетического исследования.

Тяжесть состояния пациента в нашем наблюдении обусловлена снижением уровня ЩФ, олигодонтией (с момента манифестации заболевания выпали 7 молочных зубов), задержкой роста, выраженными рахитическими деформациями грудной клетки, которые повышают риск рецидивирующих респираторных заболеваний; деформацией нижних конечностей, мышечной гипотонией, ограничивающими возможность самостоятельного передвижения ребенка (нарушение походки по парапаретическому типу, самостоятельно проходит не более 10 метров), тяжелым нарушением минерализации костной ткани, согласно рентгенографии.

Опираясь на данные литературы, можно предположить, что назначение патогенетической фермент-заместительной терапии препаратом асфатазы альфа позволит улучшить качество жизни ребенка благодаря регрессу симптомов заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2013; 10(suppl 2): S380–8.
2. Simmons J. Best practices. In: *Recognizing and diagnosing hypophosphatasia. Clin. End. News.* 2013; Supplement.
3. Ройтман А.П., Мамедов И.С., Сухоруков В.С. Клинические рекомендации. Референтные интервалы активности щелочной фосфатазы у детей в сыворотке крови. *Лабораторная диагностика гипофосфатазии. Лабораторная служба.* 2015; 4(1): 35–41. [Roitman A.P., Mamedov I.S., Sukhorukov V.S. Reference intervals for alkaline phosphatase activity in blood serum in children. *Laboratory diagnosis of hypophosphatasia. Laboratory Service.* 2015; 4(1): 35–41. (in Russian)]. DOI: 10.17116/labs20154135-41
4. Отрощенко Е.С., Вашурина Т.В., Цыгин А.Н. и др. Случай диагностики наследственной гипофосфатазии. *Педиатрическая фармакология.* 2009; 6(1): 88–9. [Ostroschenko E.S., Vashurina T.V., Tsygin A.N. et al. A case of inherited hypophosphatasia diagnosis. *Paediatric Pharmacology.* 2009; 6(1): 88–9. (in Russian)]
5. Куликова К.С., Калинин Н.Ю., Сибилева Е.Н. и др. Гипофосфатазия: клиническое описание трех случаев заболевания с молекулярно-генетической верификацией диагноза. *Проблемы эндокринологии.* 2015; 61(3): 37–42. [Kulikova K.S., Kalinchenko N.Yu., Sibileva E.N. et al. Hypophosphatasia: the clinical description of 3 cases of the disease with the molecular-genetic verification of the diagnosis. *Problems of Endocrinology.* 2015; 61(3): 37–42. (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201561337-42
6. Калинин Н.Ю., Тюльпак А.Н., Киреева А.С. и др. Первый опыт фермент-заместительной терапии гипофосфатазии в России. *Рус. мед. журн.* 2016; 18: 1235–40. [Kalinchenko N.Yu., Tyulpakov A.N., Kireeva A.S. et al. The first experience of the enzyme replacement therapy for hypophosphatasia in Russia. *Rus. Med. Journal.* 2016; 18: 1235–40. (in Russian)]
7. Заболотских Т.В., Киреева А.С., Медведева С.В. и др. Опыт клинического ведения детей с инфантильной формой гипофосфатазии. *Доктор.Ру.* 2017; 4(133): 40–4. [Zabolotskikh T.V., Kireeva A.S., Medvedeva S.V. et al. Clinical experience with infantile hypophosphatasia. *Doctor.Ru.* 2017; 4(133): 40–4. (in Russian)]
8. Габруская Т.В., Панютина Я.В., Ревнова М.О. и др. Инфантильная форма гипофосфатазии: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18(6): 452–7. [Gabrusskaya T.V., Panutina Ya.V., Revnova M.O. et al. Infantile hypophosphatasia: clinical case. *Current Pediatrics.* 2019; 18(6): 452–7. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vsp.v18i6.2065
9. Бойков С.А., Черняк И.Ю., Шатохина Н.С. и др. Гипофосфатазия у детей. Три лица одной болезни. *Рус. мед. журн. Мать и дитя.* 2020; 3(2): 136–41. [Boykov S.A., Chernyak I.Yu., Shatokhina N.S. et al. Hypophosphatasia in children. Three faces of one disease. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2020; 3(2): 136–41. (in Russian)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-136-141
10. Храмова Е.Б., Левитина Е.В., Романенко Е.С. и др. Гипофосфатазия: как заподозрить заболевание у ребенка? *Клинические наблюдения. Доктор.Ру.* 2020; 19(3): 35–9. [Khramova E.B., Levitina E.V., Romanenko E.S. et al. Hypophosphatasia: how to suspect the disease in paediatric patients? *Clinical observation. Doctor.Ru.* 2020; 19(3): 35–9. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-35-39
11. Волков А.Е., Рымашевский А.Н., Волошин В.В. и др. Пренатальная диагностика редких и врожденных синдромов. *XL Гипофосфатазия. Пренатальная диагностика.* 2009; 8(4): 331–5. [Volkov A.E., Rymashevskiy A.N., Valoshin V.V. et al. Prenatal screening of rare and congenital syndromes. *XL Hypophosphatasia. Prenatal Screening.* 2009; 8(4): 331–5. (in Russian)]
12. Соснина И.Б., Сукчев М.Б., Ивашикина Т.М. и др. Опыт ретроспективной диагностики гипофосфатазии у детей. *Рус. мед. журн. Медицинское обозрение.* 2016; 26: 1778–81. [Sosnina I.B., Sukcheev M.B., Ivashikina T.M. et al. Retrospective diagnostics of hypophosphatasia in children. *Rus. Med. Journal. Medical Review.* 2016; 26: 1778–81. (in Russian)]
13. Калинин Н.Ю., Голоунина О.О., Гребенникова Т.А. и др. Опыт клинического применения асфатазы альфа у молодого пациента с детской формой гипофосфатазии. *Остеопороз и остеопатии.* 2019; 22(1): 24–9. [Kalinchenko N.Yu., Golounina O.O., Grebennikova T.A. et al. Clinical application experience of asfatase alfa for a young patient with childhood hypophosphatasia. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2019; 22(1): 24–9. (in Russian)]. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo10136>
14. Родионова С.С., Захарова Е.Ю., Буклемишев Ю.В. и др. Гипофосфатазия у взрослых: клинические случаи и обзор литературы. *Остеопороз и остеопатии.* 2015; 18(2): 25–8. [Rodionova S.S., Zakharova E.Yu., Buklemishev Yu.V. et al. Hypophosphatasia in adults: clinical cases and literature review. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2015; 18(2): 25–8. (in Russian)]. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo2015225-28>
15. Fauvert D., Brun-Heath I., Lia-Baldini A.S. et al. Mild forms of hypophosphatasia mostly result from dominant negative effect of severe alleles or from compound heterozygosity for severe and moderate alleles. *BMC Med. Genet.* 2009; 10: 51. DOI: 10.1186/1471-2350-10-51
16. Whyte M.P., Greenberg C.R., Salman N.J. et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(10): 904–13. DOI: 10.1056/NEJMoA1106173

Поступила / Received: 03.08.2020

Принята к публикации / Accepted: 20.08.2020



# Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна — Беккера. Трудности диагностики

С.А. Царькова, Р.А. Ушакова, Н.Е. Громада, М.И. Косенкова, О.Р. Мусалова

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Екатеринбург

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** представить клинический случай прогрессирующей мышечной дистрофии (ПМД) Дюшенна — Беккера и показать трудности и особенности диагностики этой генетической патологии.

**Основные положения.** В статье представлен анализ клинического случая диагностики ПМД Дюшенна — Беккера у мальчика 2 лет. Описаны этапы диагностического поиска, проведен анализ результатов клинического наблюдения и молекулярно-генетического обследования. Предложен алгоритм обследования при повышении активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) неясного генеза.

**Заключение.** Описание клинического примера ПМД демонстрирует сложности, с которыми встречаются врачи разных специальностей при диагностике данного заболевания. Ранние клинические признаки, повышение в крови активности АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназы являются основанием для назначения молекулярно-генетического исследования. Данную схему можно использовать при постановке диагноза ПМД, чтобы сократить длительные поиски несуществующей неврологической и инфекционной патологии, своевременно назначить адекватную терапию и улучшить качество жизни больного ребенка.

**Ключевые слова:** прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна — Беккера, молекулярно-генетическое исследование, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, креатинфосфокиназа.

**Вклад авторов:** Царькова С.А. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Ушакова Р.А. — наблюдение, обследование пациента, сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных; Громада Н.Е. — разработка концепции статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Косенкова М.И., Мусалова О.Р. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Царькова С.А., Ушакова Р.А., Громада Н.Е., Косенкова М.И., Мусалова О.Р. Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна — Беккера. Трудности диагностики. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 61–65. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-61-65

## Progressive Duchenne – Becker Muscular Dystrophy. Challenges with Diagnosis

S.A. Tsarkova, R.A. Ushakova, N.E. Gromada, M.I. Kosenkova, O.R. Musalova

Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repin Str., Ekaterinburg, Russian Federation 620029

## ABSTRACT

**Objective of the Paper:** To present a case study of progressive Duchenne – Becker muscular dystrophy (PMD) and demonstrate challenges and features of diagnosis of this pathology.

**Key Points.** The article discusses a case of Duchenne – Becker PMD diagnosis in a 2-year old boy. We have described stages of diagnostic investigation and analysed the results of clinical observation and molecular genetic examination. We have proposed an examination algorithm for unexplained increase in aspartate aminotransferase (AAT), alanine aminotransferase (ALT) activity.

**Conclusion.** This case of PMD demonstrates challenges faced by health care providers in diagnosis of this condition. Early clinical symptoms, increased blood AAT and ALT, creatine phosphokinase are a reason for a molecular genetic examination. This algorithm can be used to diagnose PMD in order to save efforts searching for a non-existent neurological pathology and infection, promptly prescribe an adequate therapy and improve the quality of patient's life.

Царькова Софья Анатольевна (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620029, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 8649-9681. E-mail: tsarkova\_ugma@bk.ru

Ушакова Рима Асхатовна — д. м. н., доцент кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620029, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 9608-1207. E-mail: rima.ushakova@mail.ru

Громада Наталья Евгеньевна — д. м. н., доцент кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620029, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. E-mail: negromada@mail.ru

Косенкова Мария Игоревна — студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620029, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. E-mail: maria\_kosenkova@mail.ru

Мусалова Ольга Ринатовна — студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620029, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. E-mail: olenka.musalova@gmail.com



**Keywords:** progressive Duchenne – Becker muscular dystrophy, molecular genetic examination, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatine phosphokinase.

**Contributions:** Tsarkova, S.A. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Ushakova, R.A. — observation, patient examination, collection of clinical materials, data analysis and interpretation; Gromada, N.E. — article concept, data analysis and interpretation, text of the manuscript; Kosenkova, M.I. and Musalova, O.R. — thematic publications reviewing, manuscript preparation.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Tsarkova S.A., Ushakova R.A., Gromada N.E., Kosenkova M.I., Musalova O.R. Progressive Duchenne — Becker Muscular Dystrophy. Challenges with Diagnosis. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 61–65. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-61-65

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Регистра врожденной и наследственной патологии Свердловской области клинично-диагностического центра «Охрана здоровья матери и ребенка», ежегодно выявляют 4–5 случаев прогрессирующей мышечной дистрофии (ПМД). Это трудноурабельное заболевание имеет высокую социальную значимость в связи с ранней инвалидизацией ребенка и необходимостью оказания своевременной психосоциальной помощи родителям и пациенту. Недооценка ранних симптомов ПМД Дюшенна — Беккера, клинических и нейрофизиологических критериев сопряжены с поздней диагностикой заболевания.

ПМД Дюшенна — Беккера — наследственное рецессивное нервно-мышечное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, вызванное мутациями в гене *DMD*, приводящими к отсутствию или недостаточной функции дистрофина, цитоскелетного белка, который обеспечивает прочность, стабильность и функциональность миофибрилл. Шифруется по классификации МКБ-10 как G71.0 [1–3].

Ген, отвечающий за выработку белка дистрофина, находится на X-хромосоме (локализация Хр 21.2) и состоит из 79 частей-экзонов. При наличии мутаций в этом гене белок дистрофин не синтезируется, мышечная ткань гибнет, замещается жировой и соединительной тканью. В 40–60% случаев отмечается мутация (делеция — потеря или дупликация — удвоение) одного или нескольких экзонов [3, 4].

Выделяют два клинических варианта: миодистрофии Дюшенна и Беккера. Миодистрофия Беккера (1 на 30 000 населения) — более легкий вариант заболевания, при котором синтез белка дистрофина идет не до конца, и в результате получается немного укороченный, но вполне функциональный белок. В данном случае болезнь протекает с медленным прогрессированием мышечной слабости и с сохранением способности к самостоятельной ходьбе в течение 15–20 лет от начала заболевания [3, 4].

С миопатией Дюшенна рождается один из 5000 мальчиков (3,3 : 100 000 населения). Манифестация болезни чаще всего наблюдается в возрасте от 1 года до 5 лет. Заболевание характеризуется прогрессирующим злокачественным течением: формированием атрофии мышц тазового и плечевого пояса на фоне псевдогипертрофии икроножных, ягодичных, дельтовидных мышц, мышц живота и языка. Возможно снижение ментальной функции. Постепенно развивается деформация стоп, грудной клетки, позвоночника, прогрессируют дилатационная миокардиопатия и дыхательные нарушения, приводящие к летальному исходу в молодом возрасте [3, 4].

Диагностические критерии заболевания следующие: пол пациента — мужской; установленный диагноз прогрессирующей миодистрофии у родственников мужского пола по материнской линии или неуточненное нервно-мышечное заболевание; установленный факт наличия в семье женщин-носительниц патологического гена; кардиологические заболевания (кардиомиопатии) у родственников женского

пола по материнской линии; задержка становления двигательных навыков; снижение интеллекта; повышение активности трансаминаз АЛТ и АСТ и креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови.

Ранними симптомами заболевания являются повышенная утомляемость, мышечная слабость, гипотония в конечностях, псевдогипертрофия мышц голени и бедер, частые падения или неуклюжесть, затруднение при приседании, беге, подъеме по лестнице, неспособность прыгать, использование вспомогательных приемов при подъеме с пола (ребенок помогает себе руками при подъеме из положения лежа, сидя), ходьба на носочках, задержка формирования речи [3, 4].

В биохимическом анализе крови регистрируется повышение активности трансаминаз АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы, КФК [5].

При проведении электромиографии определяется миопатический тип с уменьшением (укорочением) величины средней длительности потенциала двигательных единиц (ПДЕ), снижением амплитуды отдельных ПДЕ.

На УЗИ мышц появляются признаки замены мышечной ткани жировой или фиброзной тканью. По данным ЭКГ, возможно появление аритмии, нарушение проводимости, на ЭхоКГ — признаки систолической дисфункции, дилатации левого желудочка, гипертрофии миокарда, митральной регургитации.

Для выявления дегенерации мышечной ткани используют МРТ и магнитно-резонансную спектроскопию мышц голени, бедер, таза (иногда денситометрию) [5].

Генетические исследования MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), секвенирование гена *DMD* предполагают проведение сравнительной геномной гибридизации массива и поиск точечных мутаций [6].

В настоящее время лечение — симптоматическое, направленное на улучшение качества жизни. Применение ГКС позволяет замедлить прогрессирующую атрофию мышечной ткани. Препаратами выбора являются преднизолон или дефлазакорт. Назначение ингибиторов АПФ или β-блокаторов рекомендуют для профилактики дилатационной кардиомиопатии, мочегонных препаратов — при наличии сердечно-сосудистой недостаточности. Для профилактики остеопороза назначают препараты, содержащие витамин D<sub>2</sub> и кальций [7].

Детям с данной патологией рекомендуется физиотерапия, направленная на поддержание физической активности: профилактические растяжки, применение ортопедических аппаратов, лечебная физкультура [3].

На стадии клинического эксперимента находится метод экзон-скиппинга — пропуска поврежденных экзонов, который предполагает «достройку» обходного параллельного пути для рамки считывания, минуя поврежденный экзон, что приводит к синтезу укороченного белка, сохраняющего свою функциональность.

Генно-клеточная терапия также находится в процессе разработки: использование стволовых клеток, «уснувшего»

гена — утروفина (эмбрионального дистрофина), доставка в клетки генных конструкций микрогенов с помощью аденоассоциированных вирусов [8].

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент находился под наблюдением в отделении патологии детей раннего возраста № 2 МАУ «Детская городская клиническая больница № 11» г. Екатеринбурга. У родителей ребенка получено добровольное информированное согласие на публикацию данных.

В результате ретроспективного анализа медицинской документации (индивидуальная карта развития ребенка Ф112/У) и опроса родителей выявлено, что мальчик рожден женщиной 22 лет от 1-й физиологически протекавшей беременности, в результате самопроизвольных срочных родов в головном предлежании плода на 39 неделе гестации. Масса тела ребенка при рождении — 3260 г, длина тела — 53 см, окружность головы — 36 см, окружность груди — 34 см, что соответствовало сроку гестации. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Интранатальный и неонатальный периоды — без особенностей. Результат неонатального скрининга на наличие врожденных заболеваний отрицательный.

Наследственный анамнез не отягощен. Выписан из роддома на 3-и сутки домой. Вакцинация проведена согласно национальному календарю. Находился на естественном вскармливании до 9 месяцев.

Ребенок в течение первого года жизни рос и развивался соответственно возрасту: начал держать голову в 1 месяц, сидеть за игрушкой в горизонтальной плоскости, гулить — с 2 месяцев, брать предметы в руки — в 3,5–4 месяца, поворачиваться со спины на живот — в 5,5 месяцев, сидеть без поддержки — в 6 месяцев, ползать — с 9 месяцев, произносить слово «мама», стоять с опорой — в 12 месяцев, ходить самостоятельно — с 14 месяцев.

В возрасте 18 месяцев у ребенка выявлена гепатоспленомегалия (печень выступала из-под края реберной дуги на 3,5 см, селезенка — на 2 см), по данным УЗИ органов брюшной полости: правая доля печени — 74,5 мм, левая доля — 38 мм, длина селезенки — 78 мм, толщина — 34,2 мм. На фоне отсутствия синдрома желтухи и при нормативных показателях билирубина в анализе крови обнаружено стойкое повышение (в течение 6 месяцев) активности трансаминаз: АСТ — 360–390–426 Е/л, АЛТ — 298–417 Е/л (при норме до 45 Е/л и 40 Е/л соответственно),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы — 32,4 Е/л (при норме 6–23 Е/л). Пациент проконсультирован врачом иммунологом-инфекционистом. Методы ИФА и ПЦР-диагностики позволили исключить гепатит инфекционной этиологии.

На основании сведений, полученных от родителей, установлено, что после 16 месяцев жизни у мальчика появились скаканность в ногах по утрам и неустойчивость при ходьбе, частые падения.

К 24 месяцам жизни физическое развитие по уровню биологической зрелости соответствовало паспортному возрасту. Масса — 14,5 кг. Рост — 93 см. Окружность головы — 48 см. Телосложение пропорциональное. Кожа эластичная, чистая. Сознание ясное. Очаговых и менингеальных симптомов нет. Чувствительная сфера и черепные нервы — без патологии.

Снижен мышечный тонус в нижних конечностях. Бицепитальные и карпорадиальные, коленные и ахилловы рефлексы снижены и симметричны. Мышечная сила в верхних и нижних конечностях снижена до 4 баллов (определение по принципу «напряжения — преодоления»). Псевдогипертрофия икроножных мышц. Походка неуверен-

ная. Позитивный симптом Говерса: поднимается из положения лежа и на корточках, опираясь руками о пол и колени. Сидит и опирается на руку. Бег затруднен. Не подпрыгивает. Частично понимает речь, выполняет инструкции матери. Произносит отдельные слова.

Функции слуха и зрения сохранены. Функции тазовых органов не нарушены.

Используя скрининговые центильные графики подуровней нервной-психического развития для индивидуальной оценки тестируемых навыков и умений [9], мы определили, что подуровень ручной умелости, развития речи и социальной адаптации находится в пределах 25–75% центильной зоны и соответствует возрасту. Подуровень общей моторики по тестируемым навыкам и поздние сроки их появления находятся за пределами 90% центильной зоны и свидетельствуют о задержке и дисгармоничном развитии.

Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы отклонений нет. Данные ЭКГ и ЭхоКГ — без патологии. Результаты электронейромиографии: аксональная нейропатия малоберцового нерва слева.

С учетом описанного выше неврологического дефицита, пола пациента, признаков синдрома цитолиза, стойкого увеличения активности трансаминаз на фоне отсутствия желтушного синдрома решено провести исследование уровня КФК в крови. Выявлено превышение показателя в 70 раз — 17 453 Е/л (при референсных значениях до 247 Е/л). Это стало показанием для поиска заболеваний, ассоциированных с наследственными формами ПМД.

Проведено молекулярно-генетическое исследование. На первом этапе делеции и дупликации в гене *DMD* методом MLPA не обнаружены. Затем с помощью молекулярно-генетического метода массового параллельного секвенирования найден вариант в гемизиготном состоянии в 13 экзоне гена *DMD* (chrX:32613972 G>A, c.1504C>T) (точечная мутация). Описан ранее в литературе как патогенный. Валидирован методом прямого секвенирования по Сэнгеру.

Тип наследования — X-сцепленный рецессивный. Генетический риск для сибсов: по заболеванию для братьев — до 50%, по носительству для сестер — 50%. Для уточнения риска необходимо проведение молекулярно-генетической диагностики у матери для поиска выявленной мутации в гене *DMD*.

Активность лизосомных ферментов в крови у пациента находилась в пределах референсных значений (табл.).

Ребенку назначено лечение: преднизолон в дозе 0,5 мг/кг/сутки. Рекомендована физиотерапия с дозированной физической нагрузкой. Предложена социально-психологическая помощь родителям: работа с психологом, даны координаты Благотворительного фонда помощи детям с миодистрофией Дюшенна и иными тяжелыми нервно-мышечными заболеваниями «МойМио».

### ОБСУЖДЕНИЕ

Из представленных данных следует, что ребенку в возрасте 2 лет на основании жалоб, данных анамнеза, особенностей неврологического статуса, результатов лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических исследований был поставлен диагноз: *мышечная дистрофия Дюшенна — Беккера, стадия сохраненной способности к самостоятельному перемещению*. Проведение энзимодиагностики позволило исключить некоторые наследственные лизосомные болезни накопления (см. табл.).

У пациента дебют заболевания наступил в возрасте 2 лет. Минимальные клинические признаки ПМД остались



Таблица / Table

Показатели активности лизосомных ферментов в пятнах высушенной крови, мкМ/л/ч  
Lysosomal enzymes activity in dry blood, μmol/L/h

Наименования ферментов / Enzymes	Активность / Activity	Норма / Normal
Галактоцереброзидаза (болезнь Краббе) / Galactocerebrosidase (Krabbe disease)	1,6	0,7–10
α-глюкозидаза (болезнь Помпе) / α-glycosidase (Pompe disease)	4,96	1–25
α-галактозидаза (болезнь Фабри) / α-galactosidase (Fabry disease)	6,28	0,8–15
β-глюкоцереброзидаза (болезнь Гоше) / β-glucocerebrosidase (Gaucher disease)	5,48	1,5–25
Сфингомиелиназа (болезнь Ниманна — Пика) / Sphingomyelinase (Niemann-Pick disease)	2,85	1,5–25
α-идуридаза (мукополисахаридоз) / α-iduronidase (mucopolysaccharidosis)	6,3	1–25

незамеченными, родители первыми обратили внимание на нарастание мышечной слабости после 16–18 месяцев, что явилось поводом обращения к педиатру и неврологу. Симптомы дистрофии прогрессировали медленно с неравномерным поражением мышц, в дебюте заболевания пострадали отдельные группы мышц, что привело к относительной компенсации двигательных расстройств.

По нашим и литературным данным, в структуре ошибочного диагноза доминируют перинатальная энцефалопатия, гепатит, гепатоз, кардиомиопатия, суставно-мышечная патология [3, 4]. У наблюдаемого ребенка отмечались стойкое длительное (в течение 6 месяцев) увеличение активности трансаминаз, наличие гепатоспленомегалии, что заставило исключить гепатит инфекционной этиологии. Высокие показатели КФК обнаружили позже.

В данном случае, при миодистрофии Дюшенна, повышение активности АЛТ и АСТ в анализах крови имеет внепеченочное происхождение и определяется при разрушении миофибрилл мышц на фоне высоких показателей КФК.

Известно, что алгоритм диагностики ПМД состоит из нескольких этапов. Если ребенок начинает ходить поздно, выявлен положительный симптом Говерса или другие нарушения мышечной функции, имеется отягощенный семейный анамнез, в крови — увеличение активности трансаминаз неуточненного генеза, то рекомендуется определение уровня КФК. В свою очередь, высокие показатели КФК создают необходимость проведения молекулярно-генетической диагностики мутации гена дистрофина и биопсии мышц ребенка [3].

Для структурирования диагностического поиска заболевания мы использовали адаптированный алгоритм Р.А. Ушаковой [10]. Согласно представленной схеме, у пациента наблюдалось повышение активности трансаминаз неясного генеза, положительный симптом Говерса, отсутствие ПМД в семейном анамнезе (рис.).

Рис. Алгоритм диагностики прогрессирующей мышечной дистрофии (ПМД) Дюшенна — Беккера [10]  
Fig. Diagnosis algorithm for progressive Duchenne – Becker muscular dystrophy (PMD) [10]




**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Для верификации диагноза прогрессирующей мышечной дистрофии (ПМД) Дюшенна — Беккера при наличии у пациента клинической симптоматики, характерной для данного заболевания, необходимо проведение молекулярно-генетического исследования с целью поиска мутации в гене *DMD*. Аналогичное обследование предлагают матери пациента для определения типа наследования, расчета риска патологии при планировании следующей беременности.

Данную схему можно использовать при постановке диагноза ПМД даже при отсутствии пренатальной диагностики, указаний на заболевание в семейном анамнезе, чтобы сократить длительные поиски несуществующей неврологической и инфекционной патологии, обратить внимание на ранние признаки заболевания, своевременно провести определение уровня креатинфосфокиназы, молекулярно-генетическое исследование, назначить адекватную терапию и улучшить качество жизни больного ребенка.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bushby K., Connort E. Clinical outcome, measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings. *Clin. Invest. (Lond.)*. 2014; 1(9): 1217–35. DOI: 10.4155/cli.11.113
- Darras B.T., Urion D.K., Ghosh P.S. Dystrophinopathies. 2000, Sep 5. [Updated 2018, Apr 26]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al., eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2018.
- Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018; 17(4): 347–61. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5
- Носко А.С., Куренков А.Л., Никитин С.С. и др. Адекватный менеджмент пациентов с дистрофинопатиями (мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера): применение объективизирующих шкал и дополнительных методов исследования. *Нервно-мышечные болезни*. 2014; 3: 13–19. [Nosko A.S., Kurenkov A.L., Nikitin S.S. et al. Adequate management of patients with dystrophinopathies (muscular dystrophy Duchenne/Becker): objective scales and additional diagnostic methods. *Neuromuscular Diseases*. 2014; 3: 13–19. (in Russian)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-3-13-19
- Палагута Г.В., Смоланка В.И., Орос М.М. и др. Диагностическая роль магнитно-резонансной томографии мышц при нервно-мышечных заболеваниях (научный обзор и собственное наблюдение). *Международный неврологический журнал*. 2019; 1(103): 26–31. [Palahuta H.V., Smolanka V.I., Oros M.M. et al. The diagnostic role of magnetic resonance imaging of muscles in neuromuscular diseases: scientific review and personal observation. *International Neurological Journal*. 2019; 1(103): 26–31 (in Russian)]. DOI: 10.22141/2224-0713.1.103.2019.158635
- Aatsma-Rus A., Ginjaar I.B., Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J. Med. Genet.* 2016; 53(3): 145–51. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103387
- Gloss D., Moxley R.T. 3rd, Ashwal S. et al. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016; 86(5): 465–72. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002337
- Деев Р.В., Мавликеев М.О., Бозо И.Я. и др. Генно-клеточная терапия наследственных заболеваний мышечной системы: современное состояние вопроса. *Научно-практический журнал. Гены и клетки*. 2014; IX(4): 6–33. [Deev R.V., Mavlikeev M.O., Bozo I.Ya. et al. Gen-cell therapy of hereditary diseases of the muscular system: current status of the issue. *Scientific and Practical Journal. Genes and Cells*. 2014; IX(4): 6–33. (in Russian)]
- Юрьев В.В., ред. Непосредственное обследование ребенка. СПб.: Питер; 2009. 384 с. [Yuriev V.V., ed. *Examination of a child*. SPb.: Piter; 2009. 384 p. (in Russian)]
- Ушакова Р.А. Способ диагностики затяжного варианта течения желтухи у новорожденных и детей первого года жизни. Патент на изобретение № 2440579. Регистрация 20.01. 2012. Бюллетень 2, 12 с. [Ushakova R.A. A method to diagnose chronic jaundice in newborns and infants. Patent No. 2440579. Registered on 20/01/2012. Information circular No. 2, 12 p. (in Russian)] 

Поступила / Received: 21.06.2020

Принята к публикации / Accepted: 06.07.2020



# Сиалоаденит при муковисцидозе

С.А. Арутюнян<sup>1</sup>, К.Г. Симонян<sup>1</sup>, Н.М. Мкртчян<sup>1</sup>, Н.Ю. Каширская<sup>2</sup>, М. Либик<sup>3</sup>, М. Мацек<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци; Республика Армения, г. Ереван

<sup>2</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> Карлов университет; Чешская Республика, г. Прага

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** описание клинического случая сиалоаденита при муковисцидозе и рекомендаций по его диагностике.

**Основные положения.** Муковисцидоз, или кистозный фиброз, — аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, вызванное мутациями в гене трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (*CFTR*), поражающее экзокринные железы, в том числе слюнные. В статье приводится описание клинического случая сиалоаденита при муковисцидозе у мальчика 12 лет. Диагноз бактериального сиалоаденита установлен после консультации челюстно-лицевого хирурга на основании данных лабораторных и ультразвукового исследований. Больному назначены антибактериальное лечение (амоксциллин с клавулановой кислотой), дротаверин, обильное питье.

**Заключение.** Сиалоаденит — одно из сопутствующих заболеваний у пациентов с муковисцидозом, сопровождаемое лихорадкой, болью в ухе, опуханием слюнных желез. Для установления окончательного диагноза необходимы консультация челюстно-лицевого хирурга, инфекциониста и ультразвуковое исследование слюнных желез.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, кистозный фиброз, сиалоаденит, клинический случай.

**Вклад авторов:** Арутюнян С.А. — обследование и лечение пациента, обзор публикаций по теме статьи; Симонян К.Г. — проверка критически важного содержания, написание текста рукописи; Мкртчян Н.М. — обследование и лечение пациента, написание текста рукописи; Каширская Н.Ю. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Либик М., Мацек М. — проверка критически важного содержания.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Арутюнян С.А., Симонян К.Г., Мкртчян Н.М., Каширская Н.Ю., Либик М., Мацек М. Сиалоаденит при муковисцидозе. Докт.ру. 2020; 19(10): 66–68. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-66-68

## ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (кистозный фиброз) — аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, вызванное мутациями в гене трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (*CFTR*), поражающее экзокринные железы. Потеря функции гена *CFTR* приводит к нарушению транспорта хлорида, натрия и воды через эпителиальные ткани, плохой гидратации и увеличению вязкости секрета.

ХОБЛ с хронической респираторной инфекцией, экзокринная недостаточность поджелудочной железы с низким нутритивным статусом и хроническая холестатическая болезнь печени — это основные проявления муковисцидоза [1, 2]. Фенотипические проявления муковисцидоза значительно варьируют: от практически бессимптомного в первые годы жизни при «мягких» мутациях IV и V классов с сохраненной функцией поджелудочной железы до крайне тяжелого при мутациях I–III класса, с развитием дыхательной недостаточности на фоне распространенных бронхоэктазов, с выраженной панкреатической недостаточностью и наличием различных осложнений [2]. Иногда описываются редкие проявления заболевания.

Поскольку муковисцидоз является экзокринопатией, при данном заболевании могут быть также поражены слюнные железы, что проявляется снижением общего количества выделяемой слюны и увеличением ее вязкости, повышением концентраций общего кальция и фосфора в слюнных выделениях. У некоторых больных с муковисцидозом слюнные железы слегка увеличены [3, 4].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В мае 2017 г. подросток с муковисцидозом 12 лет был госпитализирован в Университетский больничный комплекс «Мурацан» (г. Ереван, Республика Армения) с температурой 39 °С, болью в ухе и опуханием правой околоушной области. Генотип больного — с. 142\_145delAATC/5TTG12, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, хроническое инфицирование золотистым стафилококком.

Пациент получал лечение основного заболевания, соответствующее стандартам Европейского общества по муковисцидозу [1]. За две недели до госпитализации лечился от среднего отита в амбулаторных условиях.

Арутюнян Сатеник Артуровна (**автор для переписки**) — ассистент кафедры педиатрии № 1 ЕрГМУ им. М. Гераци. 0025, Республика Армения, г. Ереван, ул. Корюна, д. 2. E-mail: [mysfmail1973@gmail.com](mailto:mysfmail1973@gmail.com)

Симонян Карине Грантовна — д. м. н., доцент, руководитель клиники педиатрии № 1 Университетского больничного комплекса «Мурацан», доцент кафедры педиатрии № 1 ЕрГМУ им. М. Гераци. 0075, Республика Армения, г. Ереван, ул. Мурацан, д. 114. E-mail: [mysfmail1973@gmail.com](mailto:mysfmail1973@gmail.com)  
Мкртчян Нарек Мгеревич — челюстно-лицевой хирург клиники детской челюстно-лицевой хирургии и ЛОР-заболеваний Университетского больничного комплекса «Мурацан», ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ЕрГМУ им. М. Гераци. 0075, Республика Армения, г. Ереван, ул. Мурацан, д. 114. E-mail: [narek-mkrтчyan1989@mail.ru](mailto:narek-mkrтчyan1989@mail.ru)

Каширская Наталья Юрьевна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 3628-2500. E-mail: [kashirskayanj@mail.ru](mailto:kashirskayanj@mail.ru)

Либик Малгожата — профессор кафедры биологии и медицинской генетики 2-го медицинского факультета Карлова университета. 15006, Чешская Республика, г. Прага 5, В Увале 84. E-mail: [malgorzata.libik@lfmotol.cuni.cz](mailto:malgorzata.libik@lfmotol.cuni.cz)

Мацек Милан — профессор кафедры биологии и медицинской генетики 2-го медицинского факультета Карлова университета. 15006, Чешская Республика, г. Прага 5, В Увале 84. E-mail: [milan.macek.jr@lfmotol.cuni.cz](mailto:milan.macek.jr@lfmotol.cuni.cz)



По данным физикального осмотра: лихорадка, температура 39 °С, сильная боль в ухе, опухшая околоушная зона с правой стороны, чувствительная и болезненная при пальпации, слабо выраженная шейная лимфаденопатия.

Согласно результатам осмотра и рентгена грудной клетки, данные об обострении бронхолегочного заболевания не выявлены. Проведены осмотр оториноларинголога, инфекциониста, серологические исследования на паротит, взяты анализы на ВИЧ, цитомегаловирусную инфекцию. В крови — лейкоцитоз (22, 9 × 10<sup>9</sup>/л), повышение уровня СРБ (96 мг%).

На УЗИ: околоушная железа справа увеличена, гипоехогенная, с неровным контуром.

После консультации челюстно-лицевого хирурга на основании лабораторных данных и УЗИ диагностирован бактериальный сиалоаденит, назначены антибактериальное лечение (амоксциллин с клавулановой кислотой в возрастной дозировке в течение 2 недель), дротаверин, обильное питье.

Через 2 недели после первичного осмотра отмечено улучшение состояния больного: уменьшение отека, исчезновение лихорадки и прекращение болей. При следующем контрольном визите к врачу через месяц отек околоушной железы не наблюдался.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17(2): 153–78. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: «Медпрактика-М»; 2014. 672 с. [Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. (ed.). *Cystic fibrosis*. М.: Медипрактика-М; 2014. 672 p. (in Russian)]
3. Ballenger J.J. *Ballenger's otorhinolaryngology: head and neck surgery*. Pmpha USA Ltd Series: BC Decker; 2009. 1209 p.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Больные с муковисцидозом предрасположены к развитию хронического сиалоаденита, образованию камней в слюнных железах. Последнее, вероятно, связано с высоким содержанием кальция в слюне [4, 5]. Острые бактериальные инфекции слюнных желез могут осложнить течение заболевания. Интересно, что имеются лишь единичные случаи, описывающие эту патологию у больных муковисцидозом, причем все описания, как отечественные [5], так и зарубежные [6], относятся к работам прошлого века. В случае рецидивирующих опуханий околоушных слюнных желез необходимо исключить ювенильный рецидивирующий паротит, аутоиммунные заболевания.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с муковисцидозом при повышении температуры с болью в ухе и/или опуханием слюнных желез и при отсутствии признаков инфекционного обострения бронхолегочной системы следует предположить сиалоаденит. Для установления окончательного диагноза необходимы консультация челюстно-лицевого хирурга, инфекциониста и УЗИ слюнных желез.

4. Bradley P.S., Guntinas-Lichius O. *Salivary gland disorder and diseases: diagnosis and Management*. Thieme (Stuttgart); 2011. 504 p.
5. Еловицова Т.М., Григорьев С.С. *Сиалология в терапевтической стоматологии: учебное пособие*. Екатеринбург: «Тираж»; 2018. 192 с. [Elovikova T.M., Grigoriev S.S. *Sialology in dental therapy: a study guide*. Ekaterinburg: Tirazh; 2018. 192 p. (in Russian)]
6. Bruns W.T., Tang T.T. Submandibular sialolithiasis in a cystic fibrosis patient. *Am. J. Dis. Child.* 1973; 126(5): 685–6. DOI: 10.1001/archpedi.1973.02110190551019

## Sialadenitis in Cystic Fibrosis: Case Report

S.A. Harutyunyan<sup>1</sup>, K.G. Simonyan<sup>1</sup>, N.M. Mkrtchyan<sup>1</sup>, N.Yu. Kashirskaya<sup>2</sup>, M. Libik<sup>3</sup>, M. Macek<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Yerevan State Medical University; 2 Koryuna, Yerevan, Armenia 0025

<sup>2</sup> Bochkov Medical Genetics Scientific Centre; 1 Moskvorechiye, Moscow, Russian Federation 115522

<sup>3</sup> Charles University in Prague; 84 V Úvalu, Prague 5, Czech Republic 15006

#### ABSTRACT

**Objective of the Paper:** To present a case report of sialadenitis in cystic fibrosis and recommendations to diagnose the condition.

**Key Points.** Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disease caused by mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene and affects exocrine glands, including salivary glands.

The article describes a case report of sialadenitis in cystic fibrosis in a 12-year old boy. Bacterial sialadenitis was diagnosed after a consultation with a maxillo-facial surgeon using lab and ultrasound results. The patient was treated with antimicrobials (amoxicillin potentiated by clavulanat), drotaverine, increased fluid intake.

**Conclusion.** Sialadenitis is one of the comorbidities in cystic fibrosis patients associated with fever, ear pain, salivary glands swelling. In order to make the final diagnosis, a consultation with a maxillo-facial surgeon, infectionist and salivary glands ultrasound are necessary.

**Keywords:** cystic fibrosis, sialadenitis, case report.

**Contributions:** Harutyunyan, S.A. — thematic publications reviewing; Simonyan, K.G. — patient examination and management, review of critically important material, manuscript preparation; Mkrtchyan, N.M. — patient examination and management, manuscript preparation; Kashirskaya, N.Yu. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Libik, M. and Macek, M. — review of critically important material.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Harutyunyan S.A., Simonyan K.G., Mkrtchyan N.M., Kashirskaya N.Yu., Libik M., Macek M. Sialadenitis in Cystic Fibrosis: Case Report. *Doctor.Ru.* 2020; 19(10): 66–68. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-66-68

S.A. Harutyunyan (**Corresponding author**) — Yerevan State Medical University; 2 Koryuna, Yerevan, Armenia 0025. E-mail: mycfmail1973@gmail.com  
K.G. Simonyan — Yerevan State Medical University; 2 Koryuna, Yerevan, Armenia 0025. E-mail: mycfmail1973@gmail.com

N.M. Mkrtchyan — Yerevan State Medical University; 2 Koryuna, Yerevan, Armenia 0025. E-mail: narek-mkrtchyan1989@mail.ru

N.Yu. Kashirskaya — Bochkov Medical Genetics Scientific Centre; 1 Moskvorechiye, Moscow, Russian Federation 115522. eLIBRARY.RU SPIN: 3628-2500. E-mail: kashirskayanj@mail.ru

M. Libik — Charles University in Prague; 84 V Úvalu, Prague 5, Czech Republic 15006. E-mail: malgorzata.libik@lfmotol.cuni.cz

M. Macek — Charles University in Prague; 84 V Úvalu, Prague 5, Czech Republic 15006. E-mail: milan.macek.jr@lfmotol.cuni.cz

## INTRODUCTION

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disease caused by mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene and affects exocrine glands. Loss of *CFTR* gene function leads to the defective transport of chloride, sodium and water across epithelial tissues, poor hydration and high viscosity of mucous secretions.

Chronic obstructive lung disease with chronic respiratory infection, exocrine pancreatic insufficiency with poor nutritional status and chronic cholestatic liver disease are the main presentations of CF [1, 2]. Phenotypic CF manifestations vary greatly: from almost asymptomatic during first years of life in "mild" class IV and V mutations, where pancreatic function is preserved, to severe symptoms in class I–III mutations associated with respiratory distress due to massive bronchiectasis, marked pancreatic deficiency and various complications [2]. Sometimes rare disease manifestations are described.

As CF is an exocrinopathy, salivary glands may also be affected. Decreased overall saliva flow and the increase in viscosity, higher concentrations of total calcium and phosphorus in salivary secretions are seen. Salivary glands are slightly enlarged in some CF patients [3, 4].

## CASE REPORT

In May 2017, a 12-year old CF patient was admitted to the University Muratsan Hospital (Yerevan Armenia) with fever of 39 °C, ear pain and swollen right parotid region. His genotype was c. 142\_145delAATC/5TTG12; the patient was pancreatic insufficient, chronically infected with *Staphylococcus aureus*.

His primary condition was treated in accordance with the European Cystic Fibrosis Society standards of care [1]. Two weeks prior to hospitalisation, he was treated for otitis media in outpatient setting.

Physical examination revealed fever of 39 °C, severe ear pain, swollen right parotid zone that was tender and painful on palpation, with mild neck lymphadenopathy.

Physical examination and chest X-ray did not suggest bronchopulmonary disease exacerbation. ENT exam, infectious disease specialist consultation, serology for mumps, tests for HIV, CMV were unremarkable. Blood tests showed leukocytosis ( $22.9 \times 10^9/L$ ) and increased CRP (96 mg%).

Parotid gland ultrasound investigation showed enlarged hypoechoic gland with irregular margins.

Bacterial sialadenitis was diagnosed after a consultation with a maxillo-facial surgeon using lab and ultrasound results. The patient was treated with antimicrobials (amoxicillin potentiated by clavulanat, according to age, 2 weeks), drotaverine, increased fluid intake.

2 weeks after initial presentation, there was improvement in patient's condition: decrease in swelling, no fever and no pain. At next follow up visit in a month, no swelling of parotid gland was recorded.

## DISCUSSION

CF patients are predisposed to developing chronic sialadenitis, salivary gland stones. The latter condition is probably due to the high calcium content in saliva [4, 5]. Acute bacterial infections of salivary glands can complicate the course of the disease. Note that there are only a few cases of this pathology in CF patients, and all cases, both in Russian [5] and foreign [6] sources, were recorded in the twentieth century. However, recurrent episodes of swollen parotid gland demand an exclusion of recurrent juvenile parotitis, autoimmune disease.

## CONCLUSION

Sialoadenitis should be one of the concerns in CF patients presented with fever, ear pain, swollen salivary gland regions and no signs of infectious exacerbations of the disease. In order to make the final diagnosis, a consultation with a maxillo-facial surgeon, infectionist and salivary glands ultrasound are necessary.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. *ECFS best practice guidelines: the 2018 revision*. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17(2): 153–78. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. *Муковисцидоз*. М.: «Медпрактика-М»; 2014. 672 с. [Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. (ed.). *Cystic fibrosis*. М.: Mediapraktika-M; 2014. 672 p. (in Russian)]
3. Ballenger J.J. *Ballenger's otorhinolaryngology: head and neck surgery*. Pmph USA Ltd Series: BC Decker; 2009. 1209 p.

4. Bradley P.S., Guntinas-Lichius O. *Salivary gland disorder and diseases: diagnosis and Management*. Thieme (Stuttgart); 2011. 504 p.
5. Еловицова Т.М., Григорьев С.С. *Сиалология в терапевтической стоматологии: учебное пособие*. Екатеринбург: «Тираж»; 2018. 192 с. [Elovikova T.M., Grigoriev S.S. *Sialology in dental therapy: a study guide*. Ekaterinburg: Tirazh; 2018. 192 p. (in Russian)]
6. Bruns W.T., Tang T.T. *Submandibular sialolithiasis in a cystic fibrosis patient*. *Am. J. Dis. Child.* 1973; 126(5): 685–6. DOI: 10.1001/archpedi.1973.02110190551019

Поступила / Received: 18.09.2020

Принята к публикации / Accepted: 26.10.2020

# Аллергическая реакция на инсулин детемир у ребенка на фоне базис-болюсной терапии

Я.В. Гирш, З.А. Ахмедова

БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»; Россия, г. Сургут

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** представить клиническое наблюдение, демонстрирующее нетипичную побочную реакцию на введение инсулина — аллергическую реакцию на аналог человеческого инсулина пролонгированного действия детемир.

**Основные положения.** В педиатрическое отделение стационара поступила девочка 11 лет с типичными жалобами и клиническими проявлениями сахарного диабета (СД). В ходе осмотра и обследования пациентки выставлен диагноз СД 1 типа, манифестация. Назначена интенсифицированная базис-болюсная терапия инсулиновыми аналогами: инсулин детемир и инсулин аспарт. На 5-й день лечения у ребенка развилась аллергическая реакция в местах инъекций инсулина детемир. Смена инсулина детемир на инсулин деглудек привела к исчезновению аллергических проявлений.

**Заключение.** Представлен клинический случай развития аллергической реакции при проведении интенсифицированной инсулинотерапии с использованием базального инсулинового аналога детемир. Аллергические реакции на инсулиновые аналоги встречается достаточно редко, но могут представлять опасность для жизни больного. Основным методом лечения в этом случае является перевод на другой аналог инсулина.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, аллергия, инсулин детемир, инсулин деглудек.

**Вклад авторов:** Гирш Я.В. — наблюдение, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Ахмедова З.А. — наблюдение и обследование пациентки, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Гирш Я.В., Ахмедова З.А. Аллергическая реакция на инсулин детемир у ребенка на фоне базис-болюсной терапии. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 69–73. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-69-73

## Hypersensitivity Reaction to Insulin Detemir in a Paediatric Patient Taking Basal-Bolus Therapy

Ya.V. Girsh, Z.A. Akhmedova

Surgut State University (a Khanty-Mansiysk Autonomous District–Yugra Government-funded Institution of Higher Education); 22 Energetikov St., Surgut, Russian Federation 628408

## ABSTRACT

**Objective:** To present a case study demonstrating an atypic side effect of insulin — hypersensitivity reaction to insulin detemir, a long-term human insulin analogues.

**Key Points.** At the inpatient paediatric unit, we had an 11-year old girl with symptoms and clinical signs of diabetes mellitus (DM). Following physical examination, the patient was diagnosed with type 1 diabetes (manifestation). She was prescribed intensified basal-bolus therapy with insulin analogues: insulin detemir and insulin aspart. On day 5, the patient developed a hypersensitivity reaction in the site of insulin detemir injections. Replacement of insulin detemir with insulin degludec resolved the allergic reaction.

**Conclusion.** We described a case of a hypersensitivity reaction to intensified insulin therapy with basal insulin analogue detemir. Hypersensitivity reactions to insulin analogues are rare; however they can be life-threatening. The primary management is the use of another insulin analogue.

**Keywords:** diabetes mellitus, allergy, insulin detemir, insulin degludec.

**Contributions:** Girsh, Ya.V. — observation, data analysis and interpretation, manuscript editing, approval of the manuscript for publication; Akhmedova, Z.A. — patient observation and examination, data analysis and interpretation, thematic publications reviewing.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Girsh Ya.V., Akhmedova Z.A. Hypersensitivity Reaction to Insulin Detemir in a Paediatric Patient Taking Basal-Bolus Therapy. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 69–73. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-69-73

## ВВЕДЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику препаратов инсулина третьей генерации — аналогов инсулина — стало одним из наиболее значимых достижений последних

десятилетий. Инсулиновые аналоги имеют улучшенные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, максимально близко к физиологическим имитирующие эффекты эндогенного инсулина, а также более низкую

Гирш Яна Владимировна (автор для переписки) — профессор кафедры детских болезней БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, д. м. н., профессор. 628408, Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 22. eLIBRARY.RU SPIN: 6683-8810. E-mail: yapaef@yandex.ru  
Ахмедова Залина Алимовна — врач-ординатор Медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ. 628408, Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 22. E-mail: zalina\_akhm@mail.ru



вариабельность действия по сравнению с человеческими инсулинами, что способствует достижению оптимального гликемического контроля при СД [1, 2].

Создание инсулиновых аналогов, помимо изменения длительности и времени начала действия инсулиновых препаратов, значительного снижения гипогликемических реакций и вариабельности гликемии, привело к уменьшению частоты побочных реакций, среди которых — инсулиновые отеки и аллергия на инсулин [3, 4].

В связи с редкостью возникновения аллергических реакций на инсулины последнего поколения — инсулиновые аналоги — мы решили представить клинический случай развития аллергической реакции на инсулин детемир у ребенка с впервые выявленным СД 1 типа.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В педиатрическое отделение № 2 БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая больница» в марте 2019 г. поступила пациентка В., 11 лет, с жалобами на момент поступления на повышенный уровень гликемии и тошноту.

**Анамнез заболевания.** Из анамнеза известно, что в 06:00 утра текущего дня девочка проснулась от сильной боли в животе. Накануне вечером выпила около 1,0 л газированного напитка (Кока-Колы), съела манты, греческий салат. Врачом скорой помощи с учетом анамнеза заподозрена острая хирургическая патология, в связи с чем ребенок был доставлен в детское хирургическое отделение. После исключения острой хирургической патологии девочку перевели в педиатрическое отделение в связи с повышением уровня гликемии до 14,5 ммоль/л, определением глюкозурии и кетонурии.

**Анамнез жизни.** Ребенок от первой физиологически протекавшей беременности, самостоятельных срочных родов в головном предлежании. При рождении длина тела — 53 см, масса тела — 3500 г. Росла и развивалась по возрасту, прививки по календарю. Наследственность по СД не отягощена.

Из анамнеза жизни известно, что в течение 4 лет у девочки отмечались проявления атопического дерматита (высыпания, сухость, шелушение и зуд кожи) при употреблении цитрусовых, а также как реакция на холод. При обострении получала местную терапию: метилпреднизолона ацепонат (Адвантан), увлажнение, питание кожи, — и соблюдала гипоаллергенную диету.

В течение последних двух лет наблюдалась у отоларинголога с диагнозом аллергического ринита с весенним обострением, проходила сезонный курс антигистаминного и противовоспалительного лечения.

**Объективно.** При осмотре состояние пациентки средней тяжести за счет дегидратации, самочувствие — умерен-

но страдает. Вялая, плохо идет на контакт. Масса тела — 46,5 кг, рост — 160 см, ИМТ = 18,2 кг/м<sup>2</sup>, SDS ИМТ = +0,42, SDS роста = +2,51. Кожные покровы бледно-розовой окраски, сухие, чистые, яркие сухие губы. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена, эластичная, безболезненная при пальпации.

В легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет, ЧДД — 24 в минуту, перкуторный звук легочный. Тоны сердца ритмичные, звучные, ЧСС — 92 в минуту.

Живот мягкий, безболезненный. Половые органы сформированы по женскому типу,  $M_2A_{x_1}P_2Me_{abs}$  — половое развитие соответствует возрасту.

**При обследовании:** общий анализ крови без особенностей. В общем анализе мочи: удельный вес — 1,030 г/мл, содержание глюкозы — 28 ммоль/л, кетоновых тел — 3,9 ммоль/л, белка — 1 г/л, лейкоцитов — 15 л/мкл. В биохимическом анализе крови гликемия — 14,5 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина — 10,42%. Кислотно-основное состояние газов и крови: гипергликемия (14,3 ммоль/л), pH = 7,35, остальные показатели без патологии.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения поджелудочной железы.

Консультация невролога: на момент осмотра данных о неврологической патологии нет. Консультация офтальмолога: миопия легкой степени (H52.1).

После проведенного опроса, осмотра и обследования клинический диагноз не вызывал сомнений. Основной диагноз: Сахарный диабет 1 типа, манифестация (E10.9). Целевой уровень гликированного гемоглобина < 7,5%. Сопутствующий диагноз: Миопия легкой степени (H52.1).

Была инициирована интенсифицированная базис-болюсная инсулинотерапия: инсулин детемир и инсулин аспарт в суточной дозе 0,62 Ед/кг массы тела. Получена положительная динамика в состоянии ребенка (табл.).

На 5-й день проведения инсулинотерапии (с 17.03) у девочки развилась аллергическая реакция в виде мелкоочечной сыпи в области подмышечных впадин, а также непосредственно в местах инъекций инсулина детемир — диффузная гиперемия, отек подкожной клетчатки, уплотнение, зуд (рис. 1). Оценка гликемического профиля показала значительную вариабельность гликемии на фоне аллергических проявлений (см. табл.).

Проведена консультация аллерголога. С учетом аллергического анамнеза и объективной симптоматики выставлен диагноз: Аллергический дерматит. Круглогодичный аллергический ринит. В течение 3 дней пациентка В. получила десенсибилизирующую терапию — кремния диоксид коллоидный (Полисорб), антигистаминный препарат

Таблица / Table

Гликемический профиль пациентки В., ммоль/л  
Glucose profile, patient V., mmol/L

Дата / Date	08:00	12:30	15:00	17:30	20:00	00:00	03:00	06:00
11.03	–	14,30	10,48	12,66	21,41	10,65	9,05	8,40
13.03	8,17	6,52	4,68	10,13	4,74	10,67	7,19	6,99
15.03	8,93	4,25	6,42	6,58	14,65	16,73	9,57	6,71
17.03	9,26	12,6	14,28	8,05	9,24	4,02	12,59	6,15
19.03	10,57	8,67	7,11	6,86	13,89	7,17	15,75	3,34
21.03	15,55	5,72	6,50	13,54	4,21	12,09	3,96	5,91
23.03	4,90	4,10	5,20	6,10	5,50	12,00	4,70	4,70



Рис. 1. Местная аллергическая реакция.

Фото авторов

Fig. 1. Local hypersensitivity reaction. Image courtesy of the authors



хлоропирамин (Супрастин). На фоне проводимого лечения достигнут положительный эффект: уменьшились и исчезли зуд, гиперемия, уплотнения.

При постепенной отмене терапии получен возврат более яркой клинической картины аллергической реакции, локализованной в местах инъекций инсулина. Выставлен сопутствующий диагноз: *Рецидивирующий дерматит, обусловленный применением инсулина детемир (L23.3)*. Развитие аллергической реакции не сопровождалось ухудшением гликемического профиля.

Из-за развития индивидуальной аллергической реакции на препарат инсулин детемир, проявляющейся мелкоочечной нессливающейся сыпью на кожных покровах, а также уплотнением, гиперемией, отеком в местах инъекций произведена замена базисной терапии инсулина длительного действия детемир на инсулин сверхдлительного действия деглудек.

Введение инсулина деглудек не привело к возникновению местной аллергической реакции. В день смены препарата инсулина количество и объем высыпаний уменьшились, остаточные высыпания зарегистрированы только на конечностях, прекращение зуда отмечено в течение первой половины дня. На второй день после смены препарата аллергическая реакция в виде гиперемии, высыпаний и уплотнений, как в местах инъекций, так и на других областях тела не наблюдалась. В местах введения инсулина деглудек аллергических проявлений не было. Гликемические профили показали стабилизацию гликемии в последующие дни (рис. 2).

В течение 3 дней у ребенка проведено непрерывное мониторирование гликемии с помощью системы Medtronic iPro на фоне подобранной схемы базис-болюсной терапии

инсулинами деглудек и аспарт (см. рис. 2). Получена низкая вариабельность гликемии со средним уровнем 5,1 ммоль/л. Время нахождения ее в диапазоне целевых значений составило 98%, превышение значений более 7,8 ммоль/л — 1%, ниже 3,9 ммоль/л — также 1%.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от источников получения различают инсулины животного происхождения (преимущественно препараты свиного инсулина), полусинтетические препараты инсулина человека (полученные из свиного инсулина методом ферментативной трансформации), генно-инженерные препараты инсулина человека (ДНК-рекомбинантные, получаемые методом генной инженерии) [2–4].

При использовании инсулинов животного происхождения пациенты и врачи часто сталкивались с различными осложнениями инсулинотерапии, связанными с наличием различных примесей в растворах инсулина, а также обусловленными чужеродной молекулой инсулина [4–7]. Аллергические реакции на инсулин возникали достаточно редко, но были значимы для клиники.

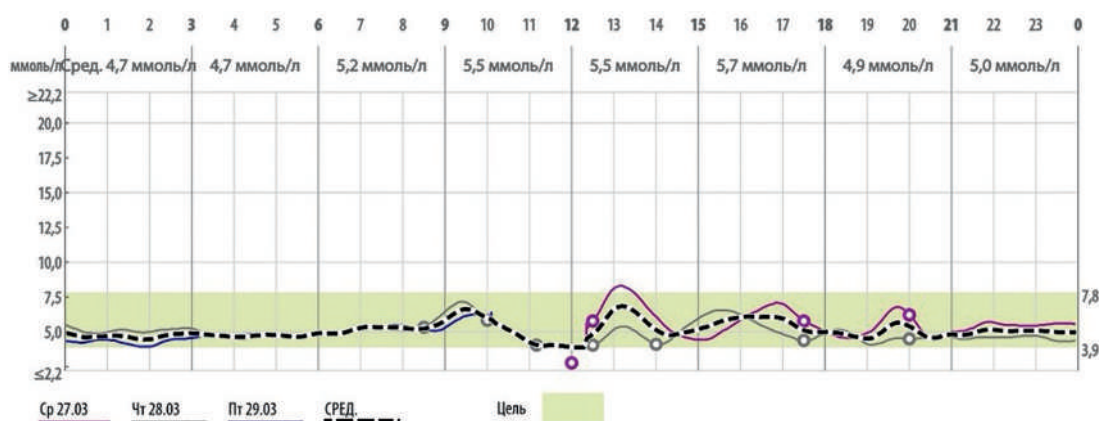
Первое сообщение об аллергических реакциях в результате введения недостаточно очищенного бычьего инсулина зафиксировано в самом начале применения инсулинотерапии, оно опубликовано в 1922 году [7]. Тогда выявили выраженную аллергическую реакцию по типу крапивницы. Впоследствии обнаружилось, что свиной инсулин является менее аллергенным, чем бычий, и именно его длительно использовали в практической медицине [3, 7].

Ввиду широкого спектра иммуноопосредованных осложнений инсулиновой терапии большое внимание стали уделять снижению иммуногенности и аллергенности высокоочищенного свиного инсулина и более поздних доступных рекомбинантных и полусинтетических препаратов человеческого инсулина. В 1936 году создан протамина-цинк-инсулин, в 1946 году — нейтральный протамин Хагедорна (НПХ), в 1952 году — инсулин Ленте, и наконец в 1977 году начали использование рекомбинантных технологий для синтеза генно-инженерных человеческих инсулинов [2, 8, 9].

С введением в широкую практику человеческих генно-инженерных препаратов частота аллергических реакций значительно сократилась, хотя эти побочные эффекты продолжали встречаться [8–10]. Первый рекомбинантный человеческий инсулин одобрен Food and Drug Administration (FDA) в 1982 году.

Рис. 2. Суточное мониторирование гликемии у пациентки В. на фоне терапии инсулином деглудеком

Fig. 2. 24-hour glucose monitoring in patient V. during insulin degludec therapy



Новой эрой в инсулинотерапии стала разработка в 1990-е годы аналогов инсулина быстрого действия, затем базальных аналогов в начале 2000-х годов. Аналог инсулина ультракороткого действия (инсулин лизпро) одобрен FDA в 1996 году. Первым базальным аналогом стал инсулин гларгин, созданный в 2000 году, в 2005 году разработан инсулин детемир [1, 11].

С этого времени частота развития аллергической реакции на инсулин существенно уменьшилась за счет перехода на высокоочищенные ДНК-рекомбинантные человеческие инсулины [8, 11].

Хотя большинство пациентов, получающих инсулин, вырабатывают инсулин-специфический IgE, у очень немногих из них развиваются значительные аллергические симптомы [6]. По данным разных авторов, аллергия обычно возникает не на белковую молекулу инсулина, а связана с низким качеством очистки препарата или с компонентами, входящими в состав инсулинов: пролонгаторами, стабилизаторами, консервантами — цинком, протамином, метакрезолом [4, 12, 13]. Местные аллергические реакции могут возникать и в результате неправильного введения инсулина (внутрикожно или поверхностно подкожно), чрезмерной травматизации кожи при инъекции, введения сильно охлажденного препарата, неправильного выбора места для инъекции [14, 15].

В настоящее время при использовании инсулиновых аналогов распространенность аллергических реакций составляет менее 2,4%. И только в трети случаев они считаются связанными с самим препаратом инсулина [1, 16]. Однако в инструкциях по применению инсулиновых аналогов обозначены различные побочные реакции, среди которых есть крапивница (кожное заболевание, которое характеризуется появлением сильно зудящих волдырей) и аллергические высыпания [12, 17].

Инсулин детемир — аналог инсулина длительного действия для терапии пациентов с СД 1 и 2 типов. Пролонгирование действия в препарате достигнуто соединением аминокислоты лизина в позиции В<sub>29</sub> с цепью С<sub>14</sub> жирной кислоты, а треонин (В<sub>30</sub>) удален. Высокая способность инсулина к самоассоциации, возможность обратимой связи с альбумином в подкожно-жировой клетчатке и в плазме крови замедляют его системную абсорбцию из мест инъекции и обеспечивают буферный эффект с низкой вариабельностью, определяя его продленное действие [9]. Результаты исследований инсулина детемир у детей показали, что его включение в базис-болюсный режим инсулинотерапии для детей и подростков является более эффективным и безопасным по сравнению с применением НПХ инсулина и инсулина гларгин [11, 17].

Отдельные сообщения о немедленных и отсроченных кожных реакциях на инсулин детемир привели к необходимости проведения исследований с указанным инсулином для выяснения потенциальных механизмов, стоящих за такими кожными реакциями [11, 15, 18–20]. Аллергические кожные реакции замедленного типа в местах введения инсулина детемир представлены гистологической картиной воспаления с эозинофильной инфильтрацией. Применение инсулина детемир в исследованиях показало значимо более частое развитие замедленной кожной реакции. Реакции немедленного типа были крайне редки, однако возможно развитие и отека Квинке, что представляет опасность для жизни больного [5, 20, 21].

Таким образом, по данным литературы, аллергические реакции на инсулин детемир чаще проявляются как реакции замедленного типа, через 48–72 часа после введения препа-

рата, в виде крапивницы, эритематозных узелков, уплотнений, гиперемий в местах инъекций, а также сопровождаются локализованным или генерализованным зудом [22].

Нами представлен клинический случай аллергического дерматита, ассоциированного с аналогом человеческого инсулина пролонгированного действия детемир. Возникновение аллергической реакции в месте введения инсулина на 5-е сутки его использования подтверждает развитие замедленной кожной реакции у ребенка с отягощенным аллергическим фоном [19, 21]. Повторное возникновение аналогичных проявлений после прекращения симптоматической терапии подтверждает связь развития местных аллергических реакций с введением инсулина детемир.

Назначение инсулина сверхдлительного действия деглудек не вызвало аллергической реакции у пациентки и подтвердило ее связь с введением именно инсулина детемир. Следует отметить, что появление аллергических реакций сопровождалось значительной вариабельностью гликемии. Смена инсулинового аналога привела к стабилизации гликемического профиля с увеличением времени в диапазоне целевых значений до 98%.

Несмотря на то что использование инсулиновых аналогов практически исключает вероятность развития аллергических реакций, в условиях высокой распространенности отягощенного аллергического фона в детской популяции развитие таковых проявлений возможно. В литературе представлен ряд исследований и клинических случаев, демонстрирующих возникновение аллергических реакций на современные инсулиновые аналоги [16–18, 20]. Данные о наличии сенсibilизации и аллергических реакций на детемир накапливаются, о чем свидетельствует и наш клинический опыт развития нежелательных (побочных) реакций на аналоговые инсулины.

Исследования показали возможность развития аллергии, преимущественно на инсулины пролонгированного действия, в связи с формированием ответной реакции на неинсулиновые добавки в лекарственных препаратах, которые вводятся в их состав для стабилизации, обеспечения их стерильности, увеличения времени действия препарата [6, 10, 13]. Этими компонентами в препарате детемир являются гидроксибензол — фенол (консервант), метакрезол, дигидрат гидрофосфата натрия, ацетат цинка (пролонгатор) [16, 18, 19]. Сравнение состава препаратов показало, что в инсулине деглудек содержатся такие составляющие, как глицерол, метакрезол, цинк (цинка ацетат), кислота хлористоводородная/натрия гидроксид (для коррекции pH). Принципиальным отличием стало отсутствие в составе инсулина деглудек консерванта фенола, который является аллергеном.

Фенол (карболовая кислота, гидроксибензол) — углеводород, химическое органическое вещество, которое применяется в фармацевтической промышленности, так как входит в состав многих лекарственных препаратов (антисептиков, обезболивающих, антиагрегантов) как консервант, в генной инженерии его используют для очистки ДНК [23].

Применение препаратов, в состав которых входит фенол, может привести к развитию аллергических реакций, особенно в условиях отягощенного аллергического фона [16, 17].

К настоящему времени в мировой литературе описано небольшое число клинических случаев развития аллергических реакций на аналоги инсулина, в связи с этим нет отработанных алгоритмов ведения пациентов в подобных ситуациях. Следует отметить, что первым шагом при развитии аллергических реакций должна быть смена препаратов инсулина в процессе их использования, что является, по нашему


мнению и по мнению ряда авторов, основным методом лечения [17, 19, 21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллергические реакции на инсулиновые аналоги встречаются достаточно редко и чаще характеризуются развитием местных проявлений, определяя сложности проведения терапии инсулином. Чаще всего подобные реакции развиваются у аллергически компрометированных пациентов и связаны не с самим инсулином, а с наличием вспомогательных веществ в препарате, обеспечивающих стабилизацию молекулы и ее пролонгированное действие.

Отсутствие положительной реакции на десенсибилизирующую терапию или возобновление аллергических проявлений после ее отмены — показание к смене инсулина, что чаще всего способствует исчезновению аллергических реакций. В случае сохранения аллергических проявлений и на фоне введения других инсулинов (другого препарата, другого производителя), поскольку большая вероятность появления аллергических реакций характерна именно для инсулинов пролонгированного действия или смешанных, имеющих больший процент стабилизаторов, пролонгаторов, показан перевод пациента на инсулин короткого действия, в том числе на инсулиновую помпу.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Селиванова О.М., Гришин С.Ю., Глякина А.В. и др. Аналоги инсулина и стратегия их дальнейшей разработки. Успехи биологической химии. 2018; 58: 313–46. [Selivanova O.M., Grishin S.Yu., Gulyakina A.V. et al. Analogs of insulin and the strategy of their further development. *Advances in Biological Chemistry*. 2018; 58: 313–46. (in Russian)]
2. Karamitsos D.T. The story of insulin discovery. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011; 93(suppl.1): S2–8. DOI: 10.1016/S0168-8227(11)70007-9
3. Bliss M. The history of insulin. *Diabetes Care*. 1993; 16(suppl.3): S4–7. DOI: 10.2337/diacare.16.3.4
4. Heinzerling L., Raile K., Rochlitz H. et al. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy*. 2008; 63(2): 148–55. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01567.x
5. Ghazavi M.K., Johnston G.A. Insulin allergy. *Clinics in Dermatology*. 2011; 29(3): 300–5. DOI: 10.1016/j.clinderma-tol.2010.11.009
6. Bollinger M.E., Hamilton R.G., Wood R.A. Protamine allergy as a complication of insulin hypersensitivity: a case report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104(2 Pt1): 462–5. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70394-5
7. Scherthaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. *Diabetes Care*. 1993; 16(suppl.3): S155–65. DOI: 10.2337/diacare.16.3.155
8. Jacquier J., Chik C.L., Senior P.A. A practical, clinical approach to the assessment and management of suspected insulin allergy. *Diabet. Med.* 2013; 30(8): 977–85. DOI: 10.1111/dme.12194
9. Прилуцкий А.С., Прилуцкая О.А., Полковник Е.С. Аллергия на актрапид и протафан: рецидивирующая крапивница, ангиоотек. Клинический случай. Российский аллергологический журнал. 2017; 14(6): 36–42. [Prylutski A.S., Prylutskaya O.A., Polkovnik E.S. Actrapid and protaphane allergy: recurrent urticaria, angioedema. *Clinical case. Russian Journal of Allergy*. 2017; 14(6): 36–42. (in Russian)]
10. Подгребельный А.Н., Горелышева В.А., Смирнова О.М. Местная аллергическая реакция на человеческий инсулин. Сахарный диабет. 2003; 3: 46–50. [Pogrebelny A.N., Gorelysheva V.A., Smirnova O.M. Local hypersensitivity reaction to human insulin. *Diabetes Mellitus*. 2003; 3: 46–50. (in Russian)]
11. Гирш Я.В. Инсулин Детемир и его место в терапии сахарного диабета: результаты 15-летнего использования. Фарматека. 2019; 26(4): 24–33. [Girsh Ya.V. Insulin Detemir and its place in the diabetes treatment: results of 15-year use. *Farmateka*. 2019; 26(4): 24–33. (in Russian)]. DOI: 10.18565/farmateka.2019.4.26-35
12. Akinci B., Yener S., Bayraktar F. et al. Allergic reactions to human insulin: a review of current knowledge and treatment options. *Endocrine*. 2010; 37(1): 33–9. DOI: 10.1007/s12020-009-9256-1
13. Ratner R.E., Phillips T.M., Steiner M. Persistent cutaneous insulin allergy resulting from high- molecular-weight insulin aggregates. *Diabetes Care*. 1990; 39(6): 728–33. DOI: 10.2337/diab.39.6.728
14. Lieberman P., Patterson R., Metz R. et al. Allergic reactions to insulin. *JAMA*. 1971; 215(7): 1106–12.
15. DeShazo R.D., Mather P., Grant W. et al. Evaluation of patients with local reactions to insulin with skin test and in vitro techniques. *Diabetes Care*. 1987; 10(3): 330–6. DOI: 10.2337/diacare.10.3.330
16. Mastroianni C., Rizzuti L., Cangelosi A.M. et al. Long-acting insulin allergy in a diabetic child. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2017; 30(2): 174–7. DOI: 10.1177/0394632017700431
17. O'goshi K., Serup J., Blaaeholm B. et al. Experimental testing of skin reactions to insulin detemir in diabetes patients naive to insulin detemir. *Skin Res. Technol.* 2011; 17(4): 411–9. DOI: 10.1111/j.1600-0846.2011.00551.x
18. Morton A., Laurie J. Allergic reactions to insulin detemir in women with gestational diabetes mellitus. *Aust. Fam. Physician*. 2016; 45(7): 485–6.
19. Bavbek S., Lee M.J. Subcutaneous injectable drugs hypersensitivity and desensitization: insulin and monoclonal antibodies. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2017; 37(4): 761–71. DOI: 10.1016/j.iac.2017.06.001
20. Eguiluz-Gracia I., Rodríguez-Alvarez M., Cimarra-Alvarez M. et al. Desensitization for insulin allergy: a useful treatment also for local forms. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2012; 22: 215–16.
21. Hermansen K., Madsbad S., Perrild H. et al. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care*. 2001; 24(2): 296–301. DOI: 10.2337/diacare.24.2.296
22. Бондарев В.П., Каргина Т.М., Саканян Е.И. К вопросу оценки качества консервантов, используемых в современной практике производства иммунобиологических лекарственных препаратов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015; 1: 53–8. [Bondarev V.P., Kargina T.M., Sakanyan E.I. On the issue of assessing the quality of preservatives used in current practice of immunobiological preparations production. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015; 1: 53–8. (in Russian)] 

Поступила / Received: 23.04.2020

Принята к публикации / Accepted: 03.06.2020

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
АД	— артериальное давление	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент	ОРЗ	— острое респираторное заболевание
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	ОФВ <sub>1</sub>	— объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
АТФ	— аденозинтрифосфат	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	СД	— сахарный диабет
ГКС	— глюкокортикостероиды	Т4	— тироксин
ДИ	— доверительный интервал	ТТГ	— тиреотропный гормон
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ФВД	— функция внешнего дыхания
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИЛ	— интерлейкин	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ИМТ	— индекс массы тела	ЧДД	— частота дыхательных движений
ИФА	— иммуноферментный анализ	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ИФН	— интерферон	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра	СРБ	— С-реактивный белок
		Ig	— иммуноглобулин