

**STOP
COVID-19**

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия



Восточная
Европа

2021, том 9, № 3

Pediatrics. Eastern Europe

International Scientific Journal

2021 Volume 9 Number 3



ISSN 2307-4345 (print)
ISSN 2414-2204 (online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ «АКАДЕМФАРМ»

САРТАНЫ-НАН

КЛЮЧ К СЕРДЦУ ПАЦИЕНТА



ТЕЛМИСАРАН-НАН



КАНДЕСАРАН-НАН



ЛОЗАРТАН-НАН



ЛОЗАР Н



ВАЛСАРАН-НАН



КО-ВАЛСАРАН



ВАЛСАМЛОДИН

СНИЖЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 43%¹

СНИЖЕНИЕ РИСКА НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ 25%²

СНИЖЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ 29%³

СНИЖЕНИЕ ПРОТЕИНУРИИ 35%⁴

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ХПН 28%⁴

СНИЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ 13%⁵

УЛУЧШЕНИЕ СЕКСУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ 46%⁶

1. William J Elliott, Peter M. Meyer Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet. 2007 Jan 20;369(9557):201-7.

2. Hyon K Choi, professor of medicine, Lucia Cea Soriano, epidemiologist, Yuqing Zhang, professor of medicine, and Luis A Garcia Rodriguez, director. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. BMJ. 2012; 344: d8190.

3. Jeff S Healey, Adrian Baranchuk, Eugene Crystal, Carlos A Morillo, Michael Garfinkle, Salim Yusuf, Stuart J Connolly. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. J Am Coll Cardio. 2005 Jun 7;45(11):1832-9.

4. B M Brenner, M E Cooper, D de Zeeuw, W F Keane, W E Mitch, H H Parving, G Remuzzi, S M Snapinn, Z Zhang, S Shahinfar, RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001 Sep 20;345(12):861-9.

5. M Burnier. Angiotensin II type 1 receptor blockers. Circulation 2001 Feb 13;103(6):904-12.

6. Rainer Dusing. Effect of the AT1-antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. Am J Hypertens (2003) 16, 112A-113A.

Реклама. Лекарственные препараты. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Имеются особые условия применения в период беременности. Препарат Ко-валсартан и Валсамлодин противопоказаны в период беременности.



Производитель: Государственное предприятие "АКАДЕМФАРМ",
220141. г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича, д. 5, корп. 3, Республика Беларусь,
тел./факс 8(017) 268-63-64



5 ПРИЧИН ВЫБРАТЬ ПИМЕКРОЛИМУС КРЕМ 1% ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА:

1. **Терапия первой линии для чувствительной кожи (Европейское и Немецкое руководства) ^{1,2}**
2. **Увеличивает период между рецидивами ^{3,4}**
3. **Снижает потребность в ТКС на 53% ³**
4. **Восстанавливает кожу при атрофии, вызванной применением ТКС ⁵**
5. **Охотнее применяется пациентами в сравнении с ТКС ⁶ и такролимусом ⁷**



Состав: действующее вещество: пимекролимус; 1 г крема содержит 10 мг пимекролимуса; вспомогательные вещества: натрия гидроксид, кислота лимонная безводная, спирт бензиловый, натрия цетостеарилсульфат, моно- и диглицериды, спирт этиловый, спирт стеариловый, пропиленгликоль, спирт олеиловый, триглицериды средней цепи, вода очищенная. **Лекарственная форма.** Крем для наружного применения. **Фармакотерапевтическая группа.** Прочие дерматологические средства. Средства для лечения дерматита, за исключением кортикостероидов. **Код АТС D11 AH02 Клинические характеристики.** Показания к применению. Лечение пациентов в возрасте 2 лет и старше с легким и умеренным атопическим дерматитом, если лечение местными кортикостероидами нежелательно или невозможно. Это может быть при: - непереносимости местных кортикостероидов; - недостаточном эффекте от местных кортикостероидов; - необходимости использования на лице и шее, где длительное периодическое применение кортикостероидов может быть неуместным. Условия отпуска из аптек. По рецепту. **Производитель** «МЕДА Менюфакчеринг» / «MEDA Manufacturing». Место нахождения производителя пр-т Д.Ф.Кеннеди, 33700 Мериньяк, Франция / Avenue J.F. Kennedy, 33700 Merignac, France).

Если Вам стали известны какие-либо нежелательные реакции связанные с применением продукта компании, в т.ч. применением во время беременности или кормления грудью, либо возникшие в результате медицинских ошибок, неправильного применения, злоупотребления, передозировки, взаимодействия с другими лекарственными средствами или взаимодействия лекарственного средства и лица, применения не по показаниям или вследствие влияния, связанного с профессиональной и непрофессиональной деятельностью, подозреваемой передачей инфекционного агента или отсутствием эффективности, а также ассоциируемые с дефектом качества, необходимо сообщить об этом лицу, ответственному за фармаконадзор, по электронному адресу infosafety.cis@viatris.com

REFERENCES:

1. Werfel T et al. German AWMF guideline atopic dermatitis J Dtsch Dermatol Ges 2009 Jan; 7 suppl 1: S1-S46.
2. Ring J et al. Guidelines for treatment of atopic eczema JEADV 2012; 26, 1045-1060.
3. Gollnick H et al. Br J Dermatol 2008; 158(5): 1083-1093.
4. Wahn U et al. Pediatrics 2002; 110: 1-8.
5. Murrell DF et al. Br J Dermatol 2007; 157(5): 954-959.
6. Gollnick H et al. JEADV 2008; 22(11): 1319-1325.
7. Kempers S et al. J Am Acad Dermatol 2004; 51(4): 515-525.

Представительство «MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь 220039, г. Минск, ул. Воронянского, 7А, оф. 905. Тел./факс: (017) 377 43 12. Производитель: MEDA Manufacturing, Франция

MEDA (A Mylan company)

MEDA

ELL-OM-001.02.2021

На правах рекламы. Лекарственный препарат. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Не следует применять в период беременности.



5 ПРИЧИН ВЫБРАТЬ ПИМЕКРОЛИМУС КРЕМ 1% ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА:

1. **Терапия первой линии для чувствительной кожи (Европейское и Немецкое руководства)**
2. **Увеличивает период между рецидивами**
3. **Снижает потребность в ТКС на 53%**
4. **Восстанавливает кожу при атрофии, вызванной применением ТКС**
5. **Охотнее применяется пациентами в сравнении с ТКС и такролимусом**



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

WWW.RECIPE.BY

ПИШУТ И ЧИТАЮТ ВРАЧИ

220049, ул. Кнорина, 17, г. Минск,
Республика Беларусь
Тел.: (017) 322-16-85, 322-16-78
e-mail: office@recipe.by

Основан в 2013 г.

Беларусь

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь 11.02.2013
Свидетельство № 1603

Учредители:
УП «Профессиональные издания»,
ГУ «Республиканский
научно-практический центр "Мать и дитя",
ГУО «Белорусская медицинская академия
последипломного образования»,
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»

Адрес редакции:
220049, Минск, ул. Кнорина, 17,
Республика Беларусь.
Тел.: +375 (17) 322-16-77, 322-16-78
e-mail: deti@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Жабинский А.В.
**Руководитель службы рекламы
и маркетинга** Коваль М.А.
Технический редактор Каулькин С.В.

Украина

Журнал зарегистрирован
Министерством юстиции Украины 23.04.2021
Свидетельство КВ № 24795-14735ПР

Учредители:
УП «Профессиональные издания»,
Национальный университет здравоохранения
Украины имени П.Л. Шупика

Адрес редакции:
ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, г. Киев, ул. Старокиевская, 10-Г,
сектор «В», офис 201

Контакты:
Тел.: +38 (096) 851-40-34
e-mail: admindom@ukr.net

Отдел рекламы:
Тел.: +38 (067) 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Подписка
в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс – **00113**
ведомственный индекс – **001132**

00113 – единый индекс в электронных каталогах
«Газеты и журналы» на сайта агентств:
ООО «Информнаука» (Российская Федерация),
ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация),
ГП «Пресса» (Украина),
ГП «Пошта Молдовей» (Молдова),
АО «Летувос паштас» (Литва),
ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия),
Фирма «INDEX» (Болгария),
Kubon&Sagner (Германия)

По вопросам приобретения журнала
обращайтесь в редакцию в Минске
и офис издательства в Киеве

Электронная версия журнала доступна
на сайтах deti.recipe.by, deti.recipe.com.ua,
в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru,
в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

Подписано в печать: 20.09.2021
Тираж 1 000 экз. (Беларусь)
Тираж 6 000 экз. (Украина)
Заказ №

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Цена свободная

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано в типографии
Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий №2/18
от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-103, г. Минск. ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

Беларусь

Главный редактор

Сукало Александр Васильевич,
академик НАН Беларуси, д.м.н., проф.,
заведующий 1-й кафедрой детских болезней
Белорусского государственного медицинского
университета

Редакционная коллегия:

Аверин В.И., д.м.н., проф. (Минск)
Байко С.В., д.м.н., доц. (Минск)
Беляева Л.М., д.м.н., проф. (Минск)
Войтович Т.Н., д.м.н., проф. (Минск)
Парамонова Н.С., д.м.н., проф. (Гродно)
Прилуцкая В.А., к.м.н., доц. (Минск)
Солнцева А.В., д.м.н., проф. (Минск)
Титова Н.Д., д.м.н., доц. (Минск)

Редакционный совет:

Василевский И.В., д.м.н., проф. (Минск)
Волчок В.И. (Минск)
Герасименко М.А., д.м.н., проф. (Минск)
Гнедько Т.В., к.м.н., доц. (Минск)
Кувшинников В.А., д.м.н., проф. (Минск)
Лысенко И.М., д.м.н., проф. (Витебск)
Максимович Н.А., д.м.н., проф. (Гродно)
Мараховский К.Ю., к.м.н. (Минск)
Наумчик И.В., к.м.н. (Минск)
Романова О.Н., д.м.н., проф. (Минск)
Улезко Е.А., д.м.н., доц. (Минск)

Украина

Главный редактор

Бекетова Галина Владимировна,
член-корр. НАМН Украины, д.м.н., проф., заведующая
кафедрой детских и подростковых заболеваний
Национального университета здравоохранения
Украины имени П.Л. Шупика

Редакционная коллегия:

Абатуров А.Е., д.м.н., проф. (Днепр)
Волосовец А.П., член-корр. НАМН Украины,
д.м.н., проф. (Киев)
Волоха А.П., д.м.н., проф. (Киев)
Крамарев С.А., д.м.н., проф. (Киев)
Кривоустов С.П., д.м.н., проф. (Киев)

Редакционный совет:

Беляев А.В., д.м.н., проф. (Киев)
Бережной В.В., д.м.н., проф. (Киев)
Беран Дж., д.м.н., проф. (Градец-Кралоуе, Чехия)
Беш Л.В., д.м.н., проф. (Львов)
Бондаренко А.В., д.м.н., проф. (Киев)
Добрянский Д.А., д.м.н., проф. (Львов)
Жербу Л., д.м.н., проф. (Клермон-Ферран, Франция)
Знаменская Т.К., член-корр. НАМН Украины, д.м.н., проф. (Киев)
Иванов Д.Д., д.м.н., проф. (Киев)
Каладзе Н.Н., д.м.н., проф. (Симферополь)
Квашнина Л.В., д.м.н., проф. (Киев)
Кевалас Р., д.м.н., проф. (Каунас, Литва)
Косаковский А.Л., д.м.н., проф. (Киев)
Крючко Т.А., д.м.н., проф. (Полтава)
Лаббе А., д.м.н., проф. (Клермон-Ферран, Франция)
Лапшин В.Ф., д.м.н., проф. (Киев)
Леженко Г.А., д.м.н., проф. (Запорожье)
Масальскене Ю., к.м.н., доц. (Каунас, Литва)
Мозговая Г.П., д.м.н., проф. (Киев)
Нагорная Н.В., д.м.н., проф. (Донецк)
Наконечная А., д.м.н., проф. (Ливерпуль, Великобритания)
Охотникова Е.Н., д.м.н., проф. (Киев)
Попп М., д. ест. н., проф. (Ноймаркт, Германия)
Савичук Н.О., д.м.н., проф. (Киев)
Сенаторова А.С., д.м.н., проф. (Харьков)
Татарчук Т.Ф., член-корр. НАМН Украины,
д.м.н., проф. (Киев)
Третьякова О.С., д.м.н., проф. (Симферополь)
Цодикова О.А., д.м.н., проф. (Харьков)
Шадрин О.Г., д.м.н., проф. (Киев)
Штиерна П., д.м.н., проф. (Стокгольм, Швеция)
Шунько Е.Е., член-корр. НАМН Украины,
д.м.н., проф. (Киев)
Яцковска Т., д.м.н., проф. (Варшава, Польша)

Рецензируемое издание

Журнал включен в международные базы Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, РИНЦ.

Журнал входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований (решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3).

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точку зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

International Scientific Journal

Pediatrics. Eastern Europe

PEDIATRIJA. VOSTOCHNAJA EVROPA

deti.recipe.by
deti.recipe.com.ua

2021 Volume 9 Number 3

Founded in 2013

Belarus

The journal is registered
in the Ministry of information
of the Republic of Belarus 11.02.2013
Registration certificate No. 1603

Founders:
UE "Professional Editions",
Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child",
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
Belarusian State Medical University

Address of the editorial office:
220049, Minsk, Knorin st., 17,
Republic of Belarus.
Phones: +375 (17) 322-16-77, 322-16-78
e-mail: deti@recipe.by

Director Evtushenko L.
Deputy editor-in-chief Zhabinski A.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Kaulkin S.

Ukraine

The journal is registered
at the Ministry of Justice of Ukraine 23.04.2021
Registration certificate No. 24795-14735PIF

Founders:
UE "Professional Editions",
Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Address of the editorial office:
LLC "Professional Editions. Ukraine"
04116, Kyiv, Starokievskaya st., 10-G,
sector "B", office 201

Contacts:
Phone: +38 (096) 851-40-34
e-mail: admindom@ukr.net

Advertising department:
Phone: +38 (067) 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Subscription
in the Republican unitary enterprise "Belposhta" (Belarus)
individual index – **00113**
departmental index – **001132**

Index **00113** in the electronic catalogs "Newspapers
and Magazines" on web-sites of agencies:
LLC Interpochta-2003 (Russian Federation),
LLC Informnauka (Russian Federation),
JSC MK-Periodika (Russian Federation),
SE Press (Ukraine),
SE Poshta Moldovey (Moldova),
JSC Letuvos pashtas (Lithuania),
LLC Subscription Agency PKS (Latvia),
INDEX Firm agency (Bulgaria),
Kubon&Sagner (Germany)

Concerning acquisition of the journal address to the editorial
office in Minsk and publishing house representation in Kyiv

The electronic version of the journal
is available on deti.recipe.by, deti.recipe.com.ua,
on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic
library system IPRbooks

Sent for the press: 20.09.2021.
Circulation is 1 000 copies (Belarus)
Circulation is 6 000 copies (Ukraine)
Order No. 2406

The frequency of the journal is 1 time in 3 months.
The price is not fixed

Format 70×100 1/16. Litho

Printed in printing house

© "Pediatrics. Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only
with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2021

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2021

Belarus

Editor-in-Chief

Alexander V. Sukalo,
Acad. of the NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof.,
head of the 1st department of children's diseases of
the Belarusian State Medical University

Editorial Board:

Averin V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Bayko S., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)
Belyaeva L., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Paramonova N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Grodno)
Prilutskaya V., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)
Solntseva A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Titova N., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)
Voitovich T., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)

Editorial Council:

Gerasimenko M., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Gnedko T., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)
Kuvshinnikov V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Lysenko I., Dr. of Med. Sci., Prof. (Vitebsk)
Maksimovich N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Grodno)
Marakhovsky K., Cand. of Med. Sci. (Minsk)
Naumchik I., Cand. of Med. Sci. (Minsk)
Romanova O., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Ulezko E., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)
Vasilevsky I., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Volchok V. (Minsk)

Ukraine

Editor-in-Chief

Galina V. Beketova,
Assoc. of NAMS of Ukraine, Dr. of Med. Sci., Prof., head of the
department of paediatric and adolescent diseases of the
Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Editorial Board:

Abaturov A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Dnipro)
Kramarev S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)
Krivopustov S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)
Volokha A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)
Volosovets A., Assoc. of NAMS of Ukraine,
Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)

Editorial Council:

Belyaev A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)
Berezhnoy V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)
Beran J., Dr. of Med. Sci., Prof. (Hradec Králové, Czech Republic)
Besh L., Dr. of Med. Sci., Prof. (Lviv)
Bondarenko A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)
Dobryansky D., Dr. of Med. Sci., Prof. (Lviv)
Gerbaud L., Dr. of Med. Sci., Prof. (Clermont-Ferrand, France)
Ivanov D., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)
Jackowska T., Dr. of Med. Sci., Prof. (Warsawa, Poland)
Kaladze N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Simferopol)
Kévalas R., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kaunas, Lithuania)
Kosakovsky A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)
Kruchko T., Dr. of Med. Sci., Prof. (Poltava)
Kvashnina L., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)
Labbe A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Clermont-Ferrand, France)
Lapshin V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)
Lezhenko G., Dr. of Med. Sci., Prof. (Zaporozhye)
Masalskienė Jū., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Kaunas, Lithuania)
Mozgovaya G., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)
Nagornaya N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Donetsk)
Nakonechna A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Liverpool, Great Britain)
Okhotnikova E., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)
Popp M., Dr. Rer. Nat., Prof. (Neumarkt, Germany)
Savichuk N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)
Senatorova A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kharkov)
Tatarchuk T., Assoc. of NAMS of Ukraine,
Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)
Tretjakova O., Dr. of Med. Sci., Prof. (Simferopol)
Tsodikova O., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kharkov)
Shadrin O., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)
Stierna P., Dr. of Med. Sci., Prof. (Stockholm, Sweden)
Shunko E., Assoc. of NAMS of Ukraine,
Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)
Znamenskaya T., Assoc. of NAMS of Ukraine, Dr. of Med. Sci.,
Prof. (Kyiv)

Peer-Reviewed Edition

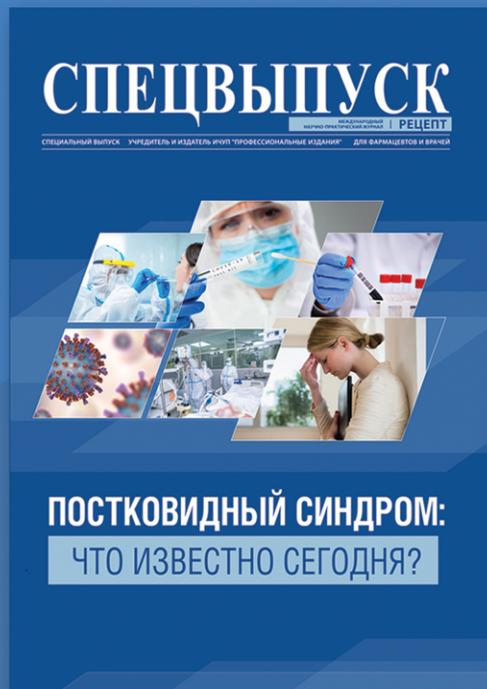
The journal is included in the international scientific databases Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, RSCI.

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research (HCC board decision of 27.06.2013, protocol № 15/3).

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.



Специальный выпуск журнала "Рецепт" посвящен постковидному синдрому (Post-COVID conditions, Long COVID, Long hauler). В материалах выпуска представлены механизмы и сроки развития синдрома после перенесенной острой коронавирусной инфекции, клинические проявления этого синдрома со стороны различных органов и систем, известные сегодня. Описаны изменения иммунной системы, которые могут определять повышенную чувствительность организма к патологии после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

СКАЧИВАЙТЕ БЕСПЛАТНО
на **RECIPE.BY**

 ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

ПРИ ОСЛАБЛЕННОМ ИММУНИТЕТЕ И ЧАСТЫХ ИНФЕКЦИЯХ



ГРОПРИНОСИН®

для поддержки иммунитета



ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО

в качестве дополнительной терапии у лиц с ослабленным иммунитетом при рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей

На правах рекламы. Курс лечения 5-14 дней. Противопоказан в период беременности. Имеются медицинские противопоказания и нежелательные или побочные реакции.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

Оригинальные исследования

Экспрессия длинной некодирующей РНК PRINS и G1P3 у детей с псориазом
Мурзина Э.А., Досенко В.Е., Древицкая Т.И. 323

Эндоскопическая и гистологическая характеристика гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей
Черныш Ю.Р., Охотникова Е.Н., Дядык Е.А. 336

Аллергический ринит у детей Украины: трансформация заболеваемости и распространенности за последние 24 года
Волосовец А.П., Бекетова Г.В., Березенко В.С., Уманец Т.Р., Речкина Е.А., Митюрёва-Корнейко И.А., Починок Т.В., Чурилина А.В. 347

Особенности содержания висфатина и лептина у крупновесных к сроку гестации новорожденных и их матерей
Прилуцкая В.А., Сукало А.В., Гончарик А.В. 357

Перинатальные факторы риска развития расстройств аутистического спектра у детей и их взаимосвязь с полиморфизмом генов фолатного цикла
Бизюкевич С.В. 369

Обзоры. Лекции

Применение кетогенной диеты для купирования суперрефрактерного эпилептического статуса у детей
Лихачев С.А., Зайцев И.И., Куликова С.Л., Белая С.А., Свинковская Т.В. 382

Особенности неонатальных приступов у недоношенных детей
Шалькевич Л.В., Жевнеронок И.В., Лунь А.В. 393

Современное состояние паллиативной медицинской помощи детям на региональном уровне на примере Минской области
Кашляк О.С., Зайцев Д.В., Лазарчик И.В., Тихоновец М.Ю., Галашевская А.А. 403

Клинический случай

Трансплантация костного мозга как метод выбора при лечении мутации с усилением функции (Gain-of-Function Mutation) в STAT1. Клинический случай
Чернышова Л.И., Лисица А.В., Стрига Н.Н., Бегларян С.А., Шадрин О.Г. 414

Болезнь Вильсона у детей. Клинический случай
Березенко В.С., Прощенко Ю.И., Крат В.В., Дыба М.Б., Михайлюк К.З., Ткалик Е.Н. 424

Дискуссионный клуб

Острая крапивница у детей: краугольные вопросы в клинической практике
Наконечна А.А., Банадыга Н.В. 432

В помощь врачу

Сравнительное исследование эффективности 5%-ной мази декспантенола (лекарственная форма – эмульсия типа «вода в масле») и 1%-ной мази гидрокортизона при лечении атопического дерматита у детей: пилотный проект
Монтри Удомпатайкул, Дипенн Лимпа-о-варт 443

Клинико-генетические аспекты нарушений развития речи, ассоциированных с эпилептическими энцефалопатиями и расстройствами аутистического спектра у детей
Кирилова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А. .. 456

Применение оригинального продукта на растительной основе Синудафен в лечении детей разного возраста с острым риносинуситом: результаты открытого сравнительного observationalного исследования
Косаковский А.Л., Колоскова Е.К., Билоус Т.М., Косаковская И.А., Романчук Л.И., Шух Л.А., Жабинец Н.И., Герчик В.И. 469

Пути оптимизации лечения детей с заболеваниями дыхательных путей и лор-органов
Крючко Т.А., Ткаченко О.Я., Несина И.Н., Кушнерева Т.В., Кузьменко Н.В., Мельник М.А. .. 482

Original Researches

Expression of Long Non-Coding RNA PRINS and G1P3 in Children with Psoriasis
Murzina E., Dosenko V., Drevytska T. 323

Endoscopic and Histological Characteristics of Gastrointestinal Food Allergy in Children
Chernysh Yu., Okhotnikova E., Dyadyk E. 336

Allergic Rhinitis in Children of Ukraine: Transformation of Morbidity and Prevalence over the Past 24 Years
Volosovets O., Beketova G., Berezenko V., Umanets T., Rechkina O., Mitjurjajeva-Korneyko I., Pochinok T., Churylina A. 347

Features of the Content of Visfatin and Leptin in Large for Gestational Age Newborns and their Mothers
Prylutska V., Sukalo A., Goncharik A. 357

Perinatal Risk Factors for Autism Spectrum Disorders in Children and Their Relationship with Folate Cycle Gene Polymorphism
Biziukevich S. 369

Reviews. Lectures

The Use of Ketogenic Diet for Treatment of Super-Refractory Epileptic Status in Children
Likhachev S., Zaitsev I., Kulikova S., Belaja S., Svinovskaya T. 382

Features of Neonatal Seizures in Preterm Infants
Shalkevich L., Zhauniaronak I., Lun A. 393

Current State of Palliative Medical Care for Children at the Regional Level on the Example of the Minsk Region
Kashliak O., Zaitsev D., Lazarchik I., Tikhonovets M., Halasheuskaya A. 403

Case Report

Bone Marrow Transplantation as a Method of Choice in Treatment of Gain-of-Function Mutations in STAT1. Case Report
Chernyshova L., Lysytsia O., Stryha N., Beglaryan S., Shadrin O. 414

Wilson's Disease in Children. Case Report
Berezenko V., Proshchenko Ju., Krat V., Diba M., Mykhailiuk Kh., Tkalik E. 424

Discussion Club

Acute Urticaria in Children: Key Issues in Clinical Practice
Nakonechna A., Banadyha N. 432

For the Aid to Practitioner

Comparative Trial of 5% Dexpanthenol in Water-in-Oil Formulation with 1% Hydrocortisone Ointment in the Treatment of Childhood Atopic Dermatitis: A Pilot Study
Montree Udompataikul, Dipenn Limpao-o-vart 443

Clinical and Genetic Aspects of Speech Development Disorders Associated with Epileptic Encephalopathies and Autism Spectrum Disorders in Children
Kyrylova L., Miroshnykov A., Yuzva A. 456

Application of the Original Plant-Based Product Sinudafen in the Treatment of Children of Different Age with Acute Rhinosinusitis: Results of the Open Comparative Observation Study
Kosakovskiy A., Koloskova O., Bilous T., Kosakivska I., Romanchuk L., Shukh L., Zhabinets N., Gerchik V. 469

Ways to Optimize the Treatment of Children with Diseases of the Respiratory Tract
Kryuchko T., Tkachenko O., Nesina I., Kushnereva T., Kuzmenko N., Melnik M. 482

ПАРАЦЕТАМОЛ для ДЕТЕЙ

5 мл сиропа содержат 120 мг парацетамола

Показания

Повышенная температура тела при инфекционно-воспалительных заболеваниях.

Болевой синдром малой и средней интенсивности различного генеза (головная боль, зубная боль, невралгия, боли в мышцах)

Анальгезирующее

Жаропонижающее

**Слабое
противовоспалительное
действие**

**с 6
МЕСЯЦЕВ**

Возраст	Разовая доза	
от 6 месяцев до 1 года	2,5-5 мл	60-120 мг парацетамола
от 1 до 3 лет	5-7,5 мл	120-180 мг парацетамола
от 3 до 6 лет	7,5-10 мл	180-240 мг парацетамола
от 6 до 12 лет	10-15 мл	240-360 мг парацетамола
Кратность приема	3-4 раза в сутки с интервалом не менее 4 часов	
Примечание	Разовая доза парацетамола составляет 10-15 мг/кг массы тела, суточная доза — 40-60 мг/кг массы тела.	

Метаболизм лекарств в организме детей протекает иначе, чем у взрослых, поэтому им необходимы иные лекарственные формы. Жидкие формы (сироп, суспензия) всасываются лучше и действуют быстрее, чем твердые формы. Также маленьким детям трудно глотать таблетки, поэтому для них приемлемы пероральные растворы и сиропы* Т.к. дозировка парацетамола в каждом отдельном случае рассчитывается с учетом веса ребенка, легче это сделать, используя для приема жидкие лекарственные формы.

Реклама лекарственного препарата. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Максимальный курс без консультации врача - 3 дня.

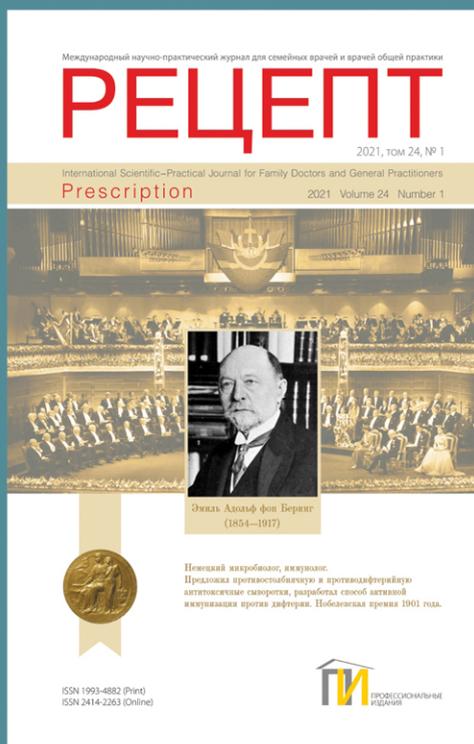
Производитель: ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина.
Представительство в Республике Беларусь:
220015, г. Минск, ул. Гурского, д. 22Б, пом. 504
e-mail: 2014@bhfz.by, тел. +375 (17) 300-30-20

*<https://www.who.int/childmedicines/media/backgrounder/BG1/ru/>



БХФЗ

Международный
научно-практический
журнал для семейных
врачей и врачей общей
практики



Новый номер журнала
можно бесплатно скачать на сайтах

www.recipe.by
www.recipe.com.ua

220049, ул. Кнорина, 17, г. Минск, Республика Беларусь
Тел.: (017) 322-16-85, 322-16-78

e-mail: recipe@recipe.by



DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.3.001>
UDC 616.517-002.2-053.2:575.22

Murzina E.¹, Dosenko V.², Drevytska T.²

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Мурзина Э.А.¹, Досенко В.Е.², Древицкая Т.И.²

¹ Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

² Институт физиологии имени А.А. Богомольца Национальной академии наук Украины, Киев, Украина

Expression of Long Non-Coding RNA PRINS and G1P3 in Children with Psoriasis

Экспрессия длинной некодирующей РНК PRINS и G1P3 у детей с псориазом

Abstract

Purpose. To identify and compare the expression of PRINS and G1P3 in children with psoriasis depending on the clinical-epidemiological features of the pathological process and to study the relationship between PRINS expression and G1P3 expression.

Materials and methods. 56 children with psoriasis aged from 4 to 17 years were examined. Psoriasis was diagnosed on the base of clinical data and generally accepted diagnostic criteria. PRINS and G1P3 expression levels were determined in psoriatic keratinocytes and buccal epithelium through reverse transcription and real-time PCR. Psoriasis severity indices (BSA, PASI, PGA) and body mass index (BMI) were calculated. The study materials were statistically processed using the STATISTICA 13.3 software.

Results. In children with psoriasis, statistical differences were found between the expression of PRINS in the buccal epithelium and in keratinocytes affected by psoriasis ($p=0.034$). Similar differences in PRINS expression were found in the group of girls ($p=0.038$), in the group of children with $BSA >10$ ($p=0.019$) and in the group with $PGA=4$ ($p=0.017$), in the group of children with the signs of onychodystrophy ($p=0.009$) and exacerbation of psoriasis for more than 5 weeks ($p=0.017$). The relationship between the expression of PRINS and peculiarities of the clinical manifestations of psoriasis was revealed, which is reflected in the increase of the area of skin lesions by 1% and increase of the intensity of skin manifestations by 0.29 with the increase of PRINS expression in the buccal epithelium by 0.207. G1P3 expression in psoriatic keratinocytes is 0.88 ± 0.26 . Statistical differences in G1P3 expression were revealed when comparing the groups by gender, skin lesion area (BSA), intensity of clinical signs (PGA), and BMI.

Conclusion. Dysregulation of PRINS in the pathogenesis of psoriasis was confirmed. It was found that not only the level of PRINS expression in the intact epidermis is important for the course of psoriasis, but also the level of differences with PRINS expression in psoriatic keratinocytes: high PRINS expression in the buccal epithelium and low expression in psoriatic keratinocytes lead to severe psoriasis with prolonged exacerbation and unfavorable prognosis. The role of increased G1P3 expression in psoriatic keratinocytes in the pathogenesis of psoriasis was confirmed; the more severe psoriasis is in terms of the area of skin lesions and the intensity of clinical manifestations (erythema, desquamation, infiltration of foci), the higher are the levels of G1P3 expression in psoriatic keratinocytes. The relationship between PRINS and G1P3 expression in psoriatic keratinocytes is ambiguous.

Keywords: psoriasis in children, long non-coding RNA, PRINS expression, G1P3 expression.

Резюме

Цель. Выявить и сравнить экспрессию PRINS и G1P3 у детей с псориазом в зависимости от клинико-эпидемиологических особенностей патологического процесса, изучить взаимосвязи экспрессии PRINS и экспрессии G1P3.

Материалы и методы. Обследовали 56 детей с псориазом в возрасте от 4 до 17 лет. Диагноз «псориаз» выставляли на основании клинических данных и общепринятых диагностических критериев. Уровни экспрессии PRINS и G1P3 определяли в псориазных кератиноцитах и буккальном эпителии путем обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени. Проводили расчет индексов тяжести псориаза (BSA, PASI, PGA); индекса массы тела (ИМТ). Материалы исследования были статистически обработаны с помощью программы Statistica 13.3.

Результаты. У детей с псориазом установлены статистические различия между экспрессией PRINS в буккальном эпителии и в пораженных псориазом кератиноцитах ($p=0,034$). Аналогичные различия экспрессии PRINS выявлены в группе девочек ($p=0,038$), в группе детей с BSA >10 ($p=0,019$) и в группе с PGA=4 ($p=0,017$), в группе детей с признаками ониходистрофии ($p=0,009$) и при обострении псориаза более 5 недель ($p=0,017$). Выявлены взаимосвязи между экспрессией PRINS и особенностями клинических проявлений псориаза, что отобразилось в увеличении площади поражения кожи на 1% и в усилении интенсивности кожных проявлений на 0,29 при увеличении экспрессии PRINS в буккальном эпителии на 0,207. Экспрессия G1P3 в кератиноцитах очагов поражения составляет $0,88 \pm 0,26$. Выявлены статистические различия экспрессии G1P3 при сравнении групп по полу, площади поражения кожи (BSA), интенсивности клинических признаков (PGA), ИМТ.

Заключение. Подтверждено наличие в патогенезе псориаза нарушения регуляции PRINS. Установлено, что значение для течения псориаза имеет не только уровень экспрессии PRINS в интактном эпидермисе, но и уровень различий с экспрессией PRINS в псориазных кератиноцитах: высокая экспрессия PRINS в буккальном эпителии и низкая в псориазных кератиноцитах приводит к тяжелому псориазу с длительным обострением. Подтверждена роль повышенной экспрессии G1P3 в псориазных кератиноцитах в патогенезе псориаза. Чем тяжелее псориаз по площади поражения кожи и по интенсивности клинических проявлений (эритема, шелушение, инфильтрация очагов), тем выше уровни экспрессии G1P3 в псориазных кератиноцитах. Взаимосвязь экспрессии PRINS и G1P3 в псориазных кератиноцитах неоднозначная.

Ключевые слова: псориаз у детей, длинная некодирующая РНК, экспрессия PRINS, экспрессия G1P3.

■ INTRODUCTION

Pretty much attention is paid to the research on genetic aspects of psoriasis. It was made clear that a variety of genes participate in symptom occurrence and that the disease is genetically heterogenous [1, 2]. An increase in the number of studies indicates lncRNA dysregulation to be central to psoriasis pathogenesis [3–5]. Several psoriasis-associated lncRNAs have been studied so far. Psoriasis-associated long non-coding RNA, referred to as psoriasis susceptibility-related RNA gene, induced by stress (PRINS), revealed the highest expression to take place in skin areas, unaffected by psoriasis, suggesting that it may play a critical part in psoriasis onset [6]. Széll et al. [3] reported that PRINS overexpression in the normal-appearing skin, in case of psoriasis, changes the stress response and contributes to the pathogenesis of the disease.

Contrastingly, one of the identified genes – G1P3, which plays a part in pathogenesis of human cancer with anti-apoptotic activity and is regulated by interferon alpha, is under the control of PRINS gene [7, 8]. These two features of G1P3 gene are also important in psoriasis pathogenesis [9, 10]. Szegedi and co-authors [11] have found that PRINS-regulated G1P3 RNA synthesis was increased 400-fold in the psoriatic lesional epidermis and 9-fold in the normal-appearing epidermis in patients with psoriasis as opposed to the healthy skin. The in vitro test has shown that G1P3 inhibition inhibits spontaneous keratinocyte apoptosis, which is indicative of high G1P3 expression to change apoptosis intensity in keratinocytes in case of psoriasis and triggers the disease pathogenesis.

■ PURPOSE OF THE STUDY

To detect and compare PRINS and G1P3 expression in the non-lesional psoriatic keratinocytes and psoriatic lesional keratinocytes, in children with psoriasis, depending on clinical and epidemiological features of the disease process and the effect of PRINS on G1P3 expression.

■ MATERIALS AND METHODS

We examined 56 children with psoriasis aged 4–17, who underwent treatment in Kyiv Municipal Dermatology-STI Clinic, from 2019 till the early part of 2020. The ratio between girls and boys came to 1.43: 23 boys and 33 girls (Table 1). Psoriasis was diagnosed based on clinical findings and generally accepted diagnostic criteria. Psoriasis was first-ever diagnosed in 19 (34.55%) among 56 children. Clinical findings of the disease process was predominantly represented by plaque psoriasis – 40 (71.43%), guttate psoriasis was diagnosed in 8 (14.29%) children, inverse psoriasis – in 4 (7.14%) children, scalp psoriasis – in 3 (5.36%) children and palmoplantar type – in 1 (1.79%) child. These types of psoriasis predetermined widespread psoriasis in 48 (85.71%) children and localized in 8 (14.29%) children.

According to the latest guidelines, the severity of psoriasis in children is assessed on the BSA (Body Surface Area) index, PASI (Psoriasis Area and Severity Index) index and I/PGA (Investigator/Physician's Global Assessment Scale) or PGA [12, 13].

Body mass index (BMI) was calculated as the ratio of body weight in kilos to the squared height in meters (kg/m^2) taking into consideration a child's age according to the WHO guidelines [14]. An increased BMI was reported in 13 children and 1 child with class 1 obesity among. The excess weight in children with psoriasis ranged from 7 to 23% of an optimal value.

Current research on detecting the stress-induced long non-coding RNA, or PRINS, in individuals with psoriasis, dealt with the non-lesional psoriatic epidermis, unaffected by psoriasis as well as with the lesional psoriatic epidermis. The material was sampled using biopsy. Our study involved children with psoriasis, thus PRINS and G1P3 expression was supposed to be detected in buccal epithelial cells, which was considered as non-lesional psoriasis epidermis, and psoriatic lesional epidermis: scales from plaques and papules, considering that biopsy is another stress for children with psoriasis, capable of provoking disease exacerbation. The buccal epithelium and psoriatic lesional epidermis were taken using sterile brushes and scalpels, packaged in sterile Eppendorf tubes. The material

Table 1
Clinical and epidemiological characteristics in children with psoriasis

Indicators, units of measurement	Mean value or total number
Mean age, years	12.21 ± 0.45
Mean age of disease onset, years	8.95±0.54
Average duration of the disease, years	3.38±0.49
Average duration of psoriasis exacerbation, weeks	12.00±2.69
1–4-week duration of exacerbation, number of children	28
Duration of exacerbation ≥4 weeks, number of children	28
Average BSA, %	26.26±2.35
BSA ≤10, number of children	16
BSA >10, number of children	40
Average PASI before treatment	14.01±1.41
PASI ≤10, number of children	30
PASI >10, number of children	26
Average PASI at the end of the course of treatment	1.99±0.45
Average PGA	3.20±0.14
PGA=1–2, number of children	18
PGA=3, number of children	16
PGA=4, number of children	22
Family history is positive/negative, number of children	27/29
Normal BMI, number of children	43
Increased BMI, number of children	13

was stored at –20 °C. Specimens were transported to the lab by maintaining the cold chain environment.

In order to isolate total RNA from the normal-appearing epidermis and psoriatic lesional epidermis (scales), acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction was performed using TRIzol (Invitrogen) reagent. The RNA samples, isolated, were diluted in 50 µl of distilled water, whereafter the RNA concentration was measured by spectrophotometry (NanoDrop ND1000). Reverse transcription was performed in 2 phases. Initially, the mixture, consisting of 1 µl Random Hexamer primers, 6 µl of total RNA and 5 µl of nuclease-free water, was prepared. The samples, obtained, were incubated for 5 minutes at 70 °C in the thermal – cycler the Applied Biosystems Gene Amp® PCR System 2700 (USA). At the second stage, 2 µl of dNTPs, 4 µl of RT Buffer, 0.5 µl of RiboLock RNase Inhibitor and 0.9 µl of RevertAid H Minus Reverse Transcriptase were added to the mixture. The samples, obtained, were thermostated for 60 min at 42°C, then incubated for 10 min at 70 °C. A real-time polymerase chain reaction (PCR) was performed in thermal cycler – the Applied Biosystems 7500 Fast Real-Time PCR (USA). In order to perform PCR, 10 µl mixture, including 5 µl of TaqMan™ Universal PCR Master Mix, 2 µl of cDNA, 0.15 µl of a long non-coding PRINS RNA probe, 0.2 µl of Rox (1 : 9) and 2.65 µl of water, was injected into the 96-well microplate. Denaturation of cDNA was lasting for the period of 15 sec at 95°C. Probe attachment and elongation were lasting for 1 min at 60 °C. The real-time polymerase chain reaction program consisted of 50 cycles.

PRINS expression in non-lesional epidermis, taken from 20 children without chronic skin conditions – the control group, served for controlling and comparing the results.

Study records were statistically processed using in Statistica 13.3 software (developed by StatSoft.Inc). The Student's t-test was used when comparing the mean values of data sets, with the level of statistical significance $p \leq 0.05$. A correlation analysis was conducted by applying the Pearson's correlation coefficient. The values of the correlation coefficient (r) were interpreted according to the Chaddock scale. The prognostic model of a dependency between a quantitative variable and factors, represented by quantitative indicators, was designed using simple and multiple linear regressions.

■ RESULTS

Overall PRINS and G1P3 expression

In children with psoriasis, PRINS expression in buccal epithelial cells was of statistically significant difference to the measurements of PRINS expression in psoriatic lesional keratinocytes in plaques and papules, and more than 5-8 times higher as compared to PRINS expression in buccal epithelial cells of children from the control group (Table 2).

Table 2
PRINS expression in the psoriatic lesion epidermis and non-lesion skin depending on clinical and epidemiological features of psoriasis

Grouping based on various features	PRINS expression		Statistical significance
	Psoriatic lesion epidermis	Psoriatic non-lesion epidermis	
Children with psoriasis (n=56)	0.60±0.09	1.38±0.34	P=0.034*
Healthy children (n=20)	–	0.26±0.06	
Statistical significance		P=0.002*	
Sex	Boys (n=23)	0.66±0.14	P=0.435
	Girls (n=33)	0.56±0.12	P=0.038*
Statistical significance	P=0.554	P=0.137	
Clinical types of psoriasis	Plaque psoriasis (n=40)	0.62±0.11	P=0.053
	Others (n=16)	0.57±0.10	P=0.187
Statistical significance	P=0.771	P=0.825	
BSA	≤10 (n=14)	0.77±0.18	P=0.991
	>10 (n=42)	0.55±0.09	P=0.019*
Statistical significance	P=0.309	P=0.147	
PGA	1–2 (n=18)	0.72±0.17 *	P=0.289
	3 (n=16)	0.81±0.13*/**	P=0.077
	4 (n=22)	0.38±0.04 **	P=0.017*
Statistical significance	* P=0.696 ** P=0.005*	* P=0.059	
PASI	≤10 (n=30)	0.74±0.17	P=0.085
	>10 (n=26)	0.47±0.07	P=0.245
Statistical significance	P=0.169	P=0.266	

Table 2 end

Body mass index	Increased (n=13)	0.48±0.11	1.00±0.34	P=0.161
	Normal (n=43)	0.64 ±0.11	1.49±0.42	P=0.057
Statistical significance		P=0.340	P=0.375	
Psoriatic onychodystrophy	Occurs (n=15)	0.57±0.11	1.83±0.44	P=0.009*
	Not found (n=41)	0.62±0.11	1.22±0.40	P=0.165
Statistical significance		P=0.754	P=0.276	
Duration of exacerbation	1–4 weeks (n=28)	0.48±0.11	1.28±0.45	P=0.099
	≥4 weeks (n=28)	0.72±0.14	1.47±0.52	P=0.017*
Statistical significance		P=0.200	P=0.776	

Note: * discrepancies in scores are statistically significant (p<0.05).

G1P3 expression in children with psoriasis was identified only in psoriatic lesional keratinocytes. G1P3 expression in buccal epithelium was detected only in 2 children with psoriasis and 2 children from the control group. G1P3 expression in the normal-appearing skin in children with psoriasis averaged out at 39.08±1.59, being 100 times higher than G1P3 expression rates in children from the control group – 0.39±0.02. It means that research on G1P3 expression in the non-lesional psoriatic epidermis in children with psoriasis using non-invasive sampling techniques demands improvement (Table 3).

Table 3
G1P3 expression in the psoriatic lesion epidermis depending on clinical and epidemiological features of psoriasis

Grouping based on various features		G1P3 expression in the psoriatic lesion epidermis	Statistical significance
Children with psoriasis (n=56)		0.88±0.26	
Sex	Boys (n=23)	1.41±0.52	P=0.031*
	Girls (n=33)	0.46±0.22	
Clinical types of psoriasis	Plaque psoriasis (n=40)	0.75±0.24	P=0.025*
	Others (n=16)	0.15±0.02	
BSA	≤10 (n=16)	0.26±0.11	P=0.030*
	>10 (n=40)	1.03±0.32	
PGA	1–2 (n=18)	0.35±0.09 **	** P=0.014* *** P=0.023*
	3 (n=16)	1.50±0.42 **/***	
	4 (n=22)	0.42±0.14 ***	
PASI	≤10 (n=30)	1.11±0.44	P=0.398
	>10 (n=26)	0.65±0.30	
Body mass index	Increased (n=13)	0.10±0.04	P=0.012*
	Normal (n=43)	0.95±0.31	
Psoriatic onychodystrophy	Occurs (n= 13)	0.85±0.28	P=0,956
	Not found (n=43)	0.89±0.34	
Duration of exacerbation	1–4 weeks (n=28)	0.60±0.29	P=0.324
	≥4 weeks (n=28)	1.12±0.42	

Note: * discrepancies in scores are statistically significant (p<0.05).

PRINS and G1P3 expression depending on sex

At almost identical PRINS expression in the psoriatic lesional epidermis, PRINS expression in the non-lesional psoriatic epidermis in the girl's group was higher than expression in the group of boys; however, there is no significant difference. In contrast to boys, in girls, statistically significant differences were detected between PRINS expression in the psoriatic lesional epidermis and non-lesional skin. G1P3 expression was probably higher in the group of boys than in the girl's group, so in boys it correlated with PRINS expression in the non-lesional psoriatic epidermis ($r=0.41$; $p=0.049$).

PRINS and G1P3 expression depending on clinical types of psoriasis

When comparing PRINS expression in groups of children with plaque psoriasis and the group, referred to as "Others", including all other types of psoriasis, namely: guttate, palmoplantar, scalp and inverse psoriasis, statistically significant differences were not found to exist between PRINS expression both in the non-lesional and psoriatic lesional epidermis. In case of plaque psoriasis, G1P3 expression was probably higher than G1P3 expression in the group of "Other" clinical types, so PRINS and G1P3 expression in psoriatic lesional keratinocytes correlated with each other ($r=0.32$; $p=0.041$).

PRINS and G1P3 expression depending on the severity of psoriasis

PRINS expressions in psoriatic lesional epidermis and buccal epithelium in groups of children depending on BSA severity were comparable. However, in the group of children with BSA >10, there was a statistically significant difference ($p=0.019$) between the levels of PRINS expression in psoriatic lesional keratinocytes and in the unaffected epithelium, which was not detected with BSA <10 ($p=0.991$). Relationships between PRINS expression in buccal epithelium in the group of children with BSA ≤10 and duration of the pathological process exacerbation ($r=0.50$; $p=0.063$) were also established. The level of G1P3 expression at BSA >10 was probably higher than the expression level at BSA ≤10 ($p=0.03$).

PRINS expression in psoriatic lesional epidermis was the lowest at PGA=4 ($p=0.005$), and, although PRINS expression in buccal epithelium was comparable between groups by the PGA index ($p=0.059$), but, with increasing severity of psoriasis in terms of intensity of skin manifestations, the statistically significant difference between PRINS expression levels in psoriatic lesional keratinocytes and intact epithelium increased (from $p=0.289$ to $p=0.017$). The level of G1P3 expression at PGA=3 was significantly higher than at PGA=1–2 ($p=0.014$) and PGA=4 ($p=0.023$). The correlation between G1P3 and PRINS expression in psoriatic lesional keratinocytes was the highest in case of PGA=1–2 ($r=0.51$; $p=0.027$), it lost the significance level in case of PGA=3 ($r=0.48$; $p=0.059$) and when PGA=4 it was totally non-existent. PRINS and G1P3 expression did not differ between groups depending on the PASI index both in the psoriatic lesional epidermis and normal-appearing skin.

PRINS and G1P3 expression depending on BMI

Significant differences between PRINS expression in children with psoriasis, depending on BMI, did not exist. G1P3 expression in case of a

normal BMI in children with psoriasis was significantly higher than in children with an increased BMI. Correlation between G1P3 and PRINS expression in the psoriatic lesional epidermis ($r=0.97$; $p<0.001$) was identified in children with an increased BMI, which in turn correlated with PRINS expression in the non-lesional psoriatic epidermis ($r=0.83$; $p<0.001$).

PRINS and G1P3 expression depending on the occurrence of onychodystrophy

PRINS and G1P3 expression in children in the occurrence of psoriasis-associated nail plate lesions was compared with expression in children with psoriasis without onychodystrophy both in the lesional epidermis and non-lesional psoriatic epidermis. However, in the occurrence of onychodystrophy, PRINS expression in the non-lesional psoriatic epidermis was apparently higher than PRINS expression in the psoriatic lesional epidermis ($p=0.009$). There was also a correlation between PRINS and G1P3 expression in psoriasis plaques ($r=0.66$; $p=0.007$) in children with onychodystrophy.

PRINS and G1P3 expression depending on the duration of disease exacerbation

The duration of psoriasis exacerbation did not affect PRINS and G1P3 expression. Although when the disease process lasted more than 4 weeks, the significance level of a statistically significant difference between PRINS expression in the normal-appearing skin and PRINS expression in the psoriatic lesional epidermis increased from 90% to 95%.

■ DISCUSSION

The detected increased rates of PRINS expression in the non-lesional psoriatic epidermis in children with psoriasis are fully consonant with the research by Széll et al. [3] and Szegedi et al [11], who reported that PRINS overexpression in intact skin in case of psoriasis changes the stress response, inhibits keratinocyte apoptosis and triggers the disease pathogenesis.

In our study PRINS expression levels in children with psoriasis depending on the gender were comparable, although some studies indicate a more severe course of the disease in men and a predominance of psoriatic arthritis in psoriasis in men [15], and an earlier onset and severe course of the disease in girls in childhood [42, 47]. Therefore, PRINS overexpression in the buccal epithelium in the group of girls and significant expression of G1P3, which affected the processes of apoptosis in boys, determined the course of psoriasis in children, which, based on clinical features, did not differ between girls and boys in our study (Table 4).

When studying G1P3 mRNA regulation in various tumors and in case of autoimmune diseases, a noticeable increase is observed [16, 17], including malignancies of viral etiology, such as hepatocellular carcinoma, malignancies-associated with chronic inflammation such as stomach cancer [18], and malignant tumors with endocrine dysregulation such as breast and ovarian cancer. Additionally, immune dysregulation serves as a distinctive feature of an autoimmune system in case of diseases such as lupus, psoriasis and multiple sclerosis. G1P3 expression correlated with the severity in patients with lupus [19]. In the same way, G1P3 was noticeably increased in biopsy samples of the skin affected as compared to the adjacent healthy

Table 4
Clinical features of psoriasis depending on sex

	Boys	Girls
Mean age, years	12.78±0.71	11.82±0.56
Mean age of disease onset, years	9.43±0.84	8.06±0.72
Average duration of psoriasis exacerbation, weeks	11.78±4.36	12.15±3.45
BSA	26.03±3.55	26.41±3.16
PGA	3.09±0.17	3.03±0.15
PASI	11.07±4.38	11.91±1.83

skin and correlated both with the extent of body surface involvement and symptoms of dermatosis (erythema, exfoliation and infiltration) [20]. Increased G1P3 expression was found not only in biopsy samples taken from psoriatic lesions, but also from psoriatic lesional keratinocytes, which was demonstrated in our study. Moreover, G1P3 expression was probably higher in more severe psoriasis both in terms of the body surface area affected and the intensity of skin manifestations (erythema, exfoliation and infiltration). And a more severe and common clinical type – plaque psoriasis was likely to have higher G1P3 expression than other clinical types of psoriasis. Expectable PRINS overexpression in non-lesional psoriatic epidermis in contrast to PRINS expression in psoriatic lesional epidermis was detected, similarly, in case of severe and widespread types of psoriasis. Additionally, it was determined that an increase in PRINS expression in buccal epithelial cells in children with psoriasis by 0.207, which almost corresponds to PRINS expression in the group of healthy children, will lead to 1% increase in the extent of body surface involvement, while an increase in PRINS expression in buccal epithelial cells by 1.406 – to an increase in psoriasis severity on the PGA index by 1.

Obesity is considered to be an independent predictor of psoriasis [21]. Adipose tissue is metabolically active, secretes pro-inflammatory cytokines that further alter the metabolism of interleukins (IL) 1, IL-6, TNF- α and anti-inflammatory cytokine, adiponectin. The number of these pro-inflammatory cytokines rises in obesity, while adiponectin gene expression decelerates [22, 23]. However, in our study, no additional effect of adipose tissue on the level of PRINS expression was found. It is possible that the lack of differences in PRINS expression levels is due to the fact that there is only 1 obese child in the group of overweight children, and other children have only an excess of optimal weight. And, the level of G1P3 expression in children with elevated BMI was statistically lower than in normal BMI, and the presence of very high correlations between PRINS and G1P3 expression levels in psoriatic keratinocytes indicated an additional regulation of these processes by metabolically active adipose tissue.

Associations have been established between the development of psoriatic onychodystrophy and prolonged, more severe course of the disease, psoriatic arthritis, early onset of psoriasis, the presence of a strong family history [24, 25]. Consideration of psoriatic onychodystrophy as a factor complicating the course of psoriasis was justified in determining the PRINS expression levels in groups of children with and without onychodystrophy. Excessive expression of PRINS in the buccal epithelium, which was statistically higher than the expression of PRINS in the psoriatic

lesional epidermis in a group of children with onychodystrophy, may be a negative prognostic sign of psoriasis.

Psoriasis is a chronic skin condition without a well-defined etiology and effective treatment. The negative impact of psoriasis on the quality of human life may be rather substantial. The Global Burden of Disease Study 2010 by the WHO, conducted in 2010, revealed that the average global DALY (Disability-adjusted life year) for psoriasis was estimated at 1050660 years, which is twice as high as compared to hepatitis C [26]. Results from the durable course of the disease and durable psoriasis exacerbations. Previous studies have confirmed the dependence of the duration of exacerbation of psoriasis on the PRINS expression in the intact epidermis [20]. In our study, PRINS and G1P3 expression levels did not differ between groups depending on the disease duration. However, exacerbations of psoriasis lasting more than 4 weeks were characterized by significant differences between the PRINS expression levels in lesional keratinocytes and buccal epithelium. Therefore, the difference between the expression in the buccal epithelium and psoriatic lesional keratinocytes is important for the duration of psoriasis exacerbation. It was also calculated that increasing the expression of PRINS in the buccal epithelium by 0.044 will increase the duration of psoriasis exacerbation by 1 week.

Growing data from various studies reveal that lncRNAs are key regulatory molecules present at virtually every level of cellular physiology. Many human diseases are associated with changes in lncRNAs. This is not only a new level of complexity in the molecular component of human disease; it also opens up the potential of using lncRNAs as diagnostic markers and therapeutic targets. lncRNAs have advantages as biomarkers because they can be easily detected in body fluids. In addition, as compared to mRNA, lncRNA is a functional molecule and its level of expression may be a better indicator of disease. Although these suggestions are still under development, the use of lncRNA in clinical medicine has already begun [27].

The largest number of reports on the importance of lncRNA in the disease diagnosis concerns malignant tumours. Thus, the role of lncRNA HOTAIR in determining the tumour invasion and dissemination is shown. Its expression levels in primary breast tumours positively correlate with metastasis and poor outcome [28]. Another example of lncRNA involved in cancer malignancy is metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1), widely expressed in normal human tissues but upregulated in different types of cancer [29, 30]. lncRNAs were identified in various neural pathologies. A recent study has detected over 200 differentially expressed lncRNAs in autism disorders, enriched for genomic regions containing genes related to neurodevelopment and psychiatric disease, while another recent work has identified lncRNAs deregulated in Huntington's disease [31, 32].

lncRNAs are essential components of cellular regulatory networks and, therefore, may influence all aspects of physiology. This leads to a constant increase in the number of studies to determine lncRNA not only in malignant tumours, but also in somatopathies: systemic lupus erythematosis, psoriasis, uraemia, facioscapulohumeral muscular dystrophy, α -Thalassaemia, cardiovascular diseases and hypertension [27].

In patients with psoriasis, a high PRINS expression was detected in unaffected keratinocytes and low expression in psoriatic keratinocytes, but

also higher than in the skin of healthy volunteers [3, 6, 11]. The results of PRINS overexpression in the buccal epithelium of children with psoriasis compared with the expression in psoriatic scales from psoriatic lesions and compared with the PRINS expression levels in the healthy children's buccal epithelium were obtained in our study. These data suggest that PRINS is a transcript ubiquitously expressed in the human body. It may be determined not only in the skin using biopsy or in the blood, but also in cells collected by non-invasive methods. Therefore, the PRINS expression determination in the buccal epithelium of children with psoriasis at the present-day stage can be used for the differential diagnosis of psoriasis and the establishment of the diagnosis.

We also showed in our study that not only is the PRINS expression level in non-lesional psoriatic epidermis important, but the comparison with the PRINS expression levels in psoriatic keratinocytes as well. The severe and prolonged course of psoriasis in children is characterized by the PRINS overexpression levels in the buccal epithelium compared to the PRINS expression in psoriatic keratinocytes. It was also established that PRINS changes the stress response of unaffected keratinocytes, and they become more sensitive to stress and proliferative signals [6, 33-35]. Therefore, a comparison of the PRINS expression levels in psoriasis-affected and intact keratinocytes at the beginning of treatment may represent the state of stress readiness of keratinocytes for the psoriasis development and be additional instrument for a decision to be made on therapeutic approach.

■ CONCLUSION

The results of a study of PRINS expression in children with psoriasis confirmed the presence of dysregulation of Psoriasis-susceptibility-Related RNA Gene Induced by Stress – PRINS, in the disease pathogenesis, as evidenced by overexpression of PRINS in children with psoriasis in intact epidermis - buccal epithelium - as compared with PRINS expression levels in psoriatic lesional keratinocytes and compared with a group of healthy children. Essential for the course of psoriasis is not only the PRINS expression level in the intact epidermis, but also the differences between the PRINS expression levels in the buccal epithelium and psoriatic epidermis: the more likely the difference between the PRINS expression levels in the buccal epithelium and in the psoriatic lesional epidermis is, the longer and more severe the course of psoriasis is in terms of the area of skin lesions and the intensity of clinical signs with an unfavourable prognosis for the future.

The PRINS expression determination in the buccal epithelium in children can be used to improve the efficiency of the diagnosis of psoriasis. Determination and comparison of PRINS expression in buccal epithelium along with PRINS expression in psoriatic keratinocytes can be employed to predict the development of severe dermatosis in children and to administer appropriate treatment for children using systemic drugs.

Expression of G1P3 was determined only in psoriatic keratinocytes, which was significantly higher in severe psoriasis both in terms of the area of skin lesions and the intensity of skin manifestations of the pathological process (erythema, desquamation, infiltration). The lack of G1P3 expression in the buccal epithelium of children with psoriasis and healthy children did not allow comparing it by analogy with the PRINS expression and

comparing it with the parameters of healthy skin in children with psoriasis and those of healthy children. Therefore, the question arises concerning the identification of other environments in children with psoriasis to determine the G1P3 expression as a control, but with no additional skin traumatization. Based on the results obtained, it will be possible to determine the role of G1P3 in the pathogenesis of psoriasis and the possibility of using it for the diagnosis, prognosis and treatment of children with psoriasis.

Authors' contribution: research concept – Dosenko V.; study design – Murzina E., Dosenko V.; literary review – Murzina E., Dosenko V.; collection and processing of material – Murzina E.; laboratory research – Drevitskaya T., Dosenko V.; statistical processing of the material – Murzina E.; article writing – Murzina E.; editing – Dosenko V.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Bowcock A.M., Barker J.N. Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003;49:51–56. doi: org/10.1016/s0190-9622(03)01135-6
2. Bhalerao J. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum. Mol. Genet.* 1998;7:1537–1545. doi: org/10.1093/hmg/7.10.1537
3. Széll M., Danis J., Bata-Csörgő Z., Kemény L. PRINS, a primate-specific long non-coding RNA, plays a role in the keratinocyte stress response and psoriasis pathogenesis // *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* 2016;468(6):935–943. doi.org/10.1007/s00424-016-1803-z
4. Tsoi LC, Iyer MK, Stuart PE. Analysis of long non-coding RNAs highlights tissue-specific expression patterns and epigenetic profiles in normal and psoriatic skin. *Genome Biol.* 2015;16:24. doi: 10.1186/s13059-014-0570-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Wu GC, Pan HF, Leng RX. Emerging role of long noncoding RNAs in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2015;14:798–805. doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Sonkoly E, Bata-Csorgo Z, Pivarcsi A. Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related noncoding RNA gene, PRINS. *J Biol Chem.* 2005;280:24159–24167. doi: 10.1074/jbc.M501704200. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Cheriath V, Glaser KB, Waring JF. G1P3, an IFN-induced survival factor, antagonizes TRAIL-induced apoptosis in human myeloma cells. *J Clin Invest.* 2007;117:3107–3117. doi: 10.1172/JCI31122. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Tahara E, Jr, Tahara H, Kanno M. G1P3, an interferon inducible gene 6–16, is expressed in gastric cancers and inhibits mitochondrial-mediated apoptosis in gastric cancer cell line TMK-1 cell. *Cancer Immunol Immunother.* 2005;54:729–740. doi: 10.1007/s00262-004-0645-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Kastelan M, Prpic-Massari L, Brajac I. Apoptosis in psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2009;17:182–186. [PubMed] [Google Scholar]
10. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med.* 2005;202:135–143. doi: 10.1084/jem.20050500. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Szegedi K, Sonkoly E, Nagy N. The anti-apoptotic protein G1P3 is overexpressed in psoriasis and regulated by the non-coding RNA, PRINS. *Exp Dermatol.* 2010;19:269–278. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01066.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Menter A. Joint American Academy of Dermatology National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J AM ACAD DERMATOL* January 01, 2020;82(1):161–201. doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.049
13. Božek A., Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(5):851–856. doi.org/10.17219/acem/69804
14. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact Sheet. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
15. Trontzas P, Andrianakos A, Miyakis S. Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study. *Clin. Rheumatol.* 2005;24(6):583–589. doi.org/10.1007/s10067-005-1106-9
16. Sorbello V, Fusco L, Sfiligoi C. Quantitative real-time RT-PCR analysis of eight novel estrogen-regulated genes in breast cancer. *Int J Biol Markers.* 2003;18:123–129. doi.org/10.1177/172460080301800205
17. Tsai MH, Cook JA, Chandramouli GV, et al. Gene expression profiling of breast, prostate, and glioma cells following single versus fractionated doses of radiation. *Cancer Res.* 2007;67:3845–3852. doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-4250
18. Cheriath V, Leaman DW, Borden EC. Emerging roles of FAM14 family members (G1P3/ISG 6–16 and ISG12/IFI27) in innate immunity and cancer. *J Interferon Cytokine Res.* 2011;31:173–181. doi.org/10.1089/jir.2010.0105
19. Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoeediting. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:836–848. doi.org/10.1038/nri1961
20. Quekenborn-Trinquet V, Fogel P, Aldana-Jamayrac O. Gene expression profiles in psoriasis: analysis of impact of body site location and clinical severity. *Br J Dermatol.* 2005 Mar;152(3):489–504. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06384.x.
21. Takeshita J, Grewal S, Langan SM. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):377–390. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.064

22. Zhu KJ, He SM, Zhang C, Yang S, Zhang XJ. Relationship of the body mass index and childhood psoriasis in a Chinese Han population: a hospital-based study. *J Dermatol.* 2012;39(2):181–183. doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01281.x
23. Solomon G. The role of weight loss in the treatment of psoriasis: evidence that psoriasis is a systemic inflammatory disorder linked to metabolic syndrome. *Br. J. Dermatol.* 2014;170(3):492–493. doi.org/10.1111/bjd.12877
24. Armesto S., Esteve A., Coto-Segura P. Nail psoriasis in individuals with psoriasis vulgaris: a study of 661 patients. *Actas Dermosifilogr.* 2011;102:365–437. doi.org/10.1016/s1578-2190(11)70819-8
25. Schons K. R., Beber A. A., Beck M. de O. Nail involvement in adult patients with plaque-type psoriasis: prevalence and clinical features. *An Bras Dermatol.* 2015;90(3):314–319. doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153736
26. Global report on PSORIASIS. World Health Organization 2016. P. 44. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
27. Yolanda Sánchez, Maite Huarte. Long Non-Coding RNAs: Challenges for Diagnosis and Therapies. *Nucleic acid therapeutics.* 2013;23(1):15–20. doi.org/10.1089/nat.2012.0414
28. Gupta R.A., Shah N., Wang K.C., Kim J., Horlings H.M., Wong D.J., Tsai M.C., Hung T., Argani P., Rinn J.L. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature.* 2010;464:1071–1076. doi.org/10.1038/nature08975
29. Ji P., Diederichs S., Wang W., Boing S., Metzger R., Schneider P.M., Tidow N., Brandt B., Buerger H., Bulk E. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene.* 2003;22:8031–8041. doi.org/10.1038/sj.onc.1206928
30. Lin R., Maeda S., Liu C., Karin M. and Edgington T.S. A large noncoding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas. *Oncogene.* 2007;26:851–858. doi.org/10.1038/sj.onc.1209846
31. Ziats M.N., Rennert O.M. Aberrant Expression of Long Noncoding RNAs in Autistic Brain. *J Mol Neurosci.* 2012. doi: 10.1007/s12031-12012-19880-12038. doi.org/10.1007/s12031-012-9880-8
32. Johnson R. Long non-coding RNAs in Huntington's disease neurodegeneration. *Neurobiol. Dis.,* 2012;46:245–254. doi.org/10.1016/j.nbd.2011.12.006
33. Bata-Csorgo Z., Hammerberg C., Voorhees J.J., Cooper K.D. Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short-term primary ex vivo culture. Cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninvolved, but not normal, stem keratinocytes. *J. Clin. Investig.* 1995;95:317–327. doi.org/10.1172/jci117659
34. Chen G., McCormick T.S., Hammerberg C., Ryder-Diggs S., Stevens S.R., Cooper K.D. Basal keratinocytes from uninvolved psoriatic skin exhibit accelerated spreading and focal adhesion kinase responsiveness to fibronectin. *J. Invest. Dermatol.,* 2001;117:1538–1545. doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01535.x
35. Szabó K., Bata-Csörgő Z., Dallos A., Bebes A., Francziszti L., Dobozy A., Kemény L., Széll M. Regulatory networks contributing to psoriasis susceptibility. *Acta Derm. Venereol.* 2014;94:380–385. doi.org/10.2340/00015555-1708

Submitted/Подана: 17.05.2021

Accepted/Принята: 20.09.2021

Contacts/Контакты: elvina2003@ukr.net

Черныш Ю.Р., Охотникова Е.Н., Дядык Е.А.
Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

Chernysh Yu., Okhotnikova E., Dyadyk E.
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Эндоскопическая и гистологическая характеристика гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей

Endoscopic and Histological Characteristics of Gastrointestinal Food Allergy in Children

Резюме

Введение. Пищевая аллергия (ПА) – это неблагоприятная реакция организма вследствие специфического иммунного ответа на повторное введение в пищу пищевого продукта.

Цель. Изучение особенностей изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у детей с ПА.

Материалы и методы. Обследовано 43 пациента с непереносимостью пищевых продуктов и гастроинтестинальными жалобами (объективный осмотр, аллергологические обследования, фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) и фиброколоноскопия с биопсией слизистой оболочки (СО), гистологическое исследование биоптатов).

Результаты. У 64,4% (29/43) детей подтверждены проявления ПА. Наиболее часто гастроинтестинальные признаки ПА проявлялись в возрасте от 4 до 7 лет (51,72%). Дебют желудочно-кишечных проявлений на пищевые продукты отмечался в первые 6 месяцев жизни (у 44,83% детей). Изолированные гастроинтестинальные проявления ПА составили 34,48% (10/29) среди детей с ПА. Аллергия к белкам коровьего молока отмечена у 51,72%. Наиболее распространенные эндоскопические признаки – эритематозная антральная гастропатия и лимфонодулярная гиперплазия СО двенадцатиперстной кишки – 27,59%; лимфонодулярная гиперплазия СО прямой и сигмовидной кишки – 30,77%. Гистологические признаки воспаления СО – эрозирование, лимфогистиоцитарная с примесью эозинофилов клеточная инфильтрация, гиперплазированные лимфоидные фолликулы, хронический воспалительный инфильтрат в собственной пластинке, повышенное количество лимфоцитов и плазмоцитов (>20 на 100 эпителиоцитов). Поражение толстого кишечника у 34,5% проявилось изменениями СО сигмовидной кишки.

Выводы. Эндоскопическое и гистологическое исследование СО пищеварительного тракта у пациентов с ПА играют важную роль в постановке диагноза и дифференциальной диагностике с другими заболеваниями СО ЖКТ.

Ключевые слова: гастроинтестинальная аллергия, пищевая аллергия, дети, биопсия, эндоскопическое исследование.

Abstract

Introduction. Food allergy (FA) is a reaction of the body due to a specific immune response to a food product.

Purpose. Study of the peculiarities of changes in the mucous membrane of the gastrointestinal tract in children with food allergies.

Materials and methods. 43 patients with gastrointestinal complaints and food intolerance were examined (objective examination, allergological examinations, fibroesophagogastroduodenoscopy, colonoscopy with mucosal biopsy, pathomorphological examination of biopsies).

Results. Food allergy was diagnosed in 64.4% (29/43) of patients. Most often, gastrointestinal manifestations of FA were detected in children aged from 4 to 7 years (51.72%). The onset of gastrointestinal manifestations to FA was in the first 6 months of life (44.83% of children). Isolated gastrointestinal FA was observed in 34.48% (10/29) of children with FA. Allergy to cow's milk protein was found in 51.72% of patients. Erythematous antral gastropathy and lymphonodular hyperplasia of the duodenal mucosa (27.59%), lymphonodular hyperplasia of the mucous membrane of the rectum and sigmoid colon (30.77%) are the most common endoscopic manifestations. Erosions, lymphohistiocytic cell infiltration with eosinophils, hyperplasia of lymphoid follicles, chronic inflammatory infiltrate, elevated lymphocytes and plasma cells (>20 per 100 epitheliocytes) were detected. The lesion of the large intestine was characterized by changes in the mucous membrane of the sigmoid colon in 34.5% of patients.

Conclusions. Endoscopic and histological examination of the gastrointestinal mucosa in patients with FA plays an important role in diagnostics and differential diagnostics with other gastrointestinal diseases.

Keywords: gastrointestinal allergy, food allergy, children, biopsy, endoscopic examination.

■ ВВЕДЕНИЕ

Пищевая аллергия (ПА) – это неблагоприятная реакция организма вследствие специфического иммунного ответа на повторное введение в пищу пищевого продукта [1]. Учитывая характер иммунных механизмов ПА классифицируется на: вызванную продукцией антител иммуноглобулина E (IgE) против пищевых продуктов (IgE-опосредованную); не-IgE-опосредованную, при которой иммунный ответ происходит с участием клеточно-опосредованных реакций; смешанную, при которой участвуют как IgE-опосредованные, так и клеточно-опосредованные механизмы.

Наиболее распространенной формой ПА является IgE-опосредованная, которая характеризуется наличием специфических сывороточных IgE (sIgE) или положительным кожным прик-тестом (КПТ). Она чаще всего встречается в первые годы жизни, вызывая крапивницу / ангионевротический отек, оральный аллергический синдром, ринит или бронхоспазм и анафилаксию [1].

Не-IgE-опосредованная ПА проявляется как кожными реакциями в виде атопического, контактного аллергического и герпетиформного дерматитов, респираторными проявлениями (в частности синдромом Хайнера) и желудочно-кишечными реакциями.

Механизмы не-IgE-опосредованной и смешанной гастроинтестинальной ПА сегодня менее понятны, поскольку нет конкретных

маркеров диагностики и нет специфических лабораторных тестов, что затрудняет своевременную верификацию этих состояний [2]. Диагноз является клиническим, и в отличие от IgE-опосредованной аллергии клинические проявления отсрочены, могут иметь хроническую форму, что делает их связь с аллергеном менее очевидной [3, 4]. В большинстве случаев не-IgE-опосредованная гастроинтестинальная аллергия выявляется наличием желудочно-кишечных симптомов и их разрешением после элиминационной диеты, а также обострением их проявлений после повторного введения причинного продукта [5].

Оральная провокационная проба – это «золотой стандарт» диагностики ПА (как IgE-, так и не-IgE-опосредованных вариантов), считается сложным тестом, предусматривает введение подозреваемого пищевого аллергена, требует значительных медицинских ресурсов (присутствие и осведомленность медицинского персонала) и согласие пациентов или их родителей, которые из-за стресса и страха развития анафилаксии нередко отказываются от проведения данного исследования [6].

Диагностика некоторых форм не-IgE-опосредованной и смешанной гастроинтестинальной ПА часто требует эндоскопического и гистологического исследования для определения характера воспаления, это особенно важно для проведения дифференциальной диагностики с другими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7].

Из-за отсутствия специфичности клинической картины и маркеров диагностики существует потребность в дальнейшем изучении не-IgE-опосредованной и смешанной гастроинтестинальной ПА.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у детей с ПА.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проанкетировано 80 детей в возрасте от 1 месяца до 16 лет с аллергической патологией (бронхиальная астма, аллергический ринит, ангионевротический отек, острая крапивница, атопический дерматит), находящихся на стационарном лечении в педиатрических отделениях Национальной детской специализированной больницы (НДСБ) «ОХМАТДЕТ» (г. Киев). Было отобрано 43 ребенка с гастроинтестинальными жалобами и непереносимостью пищевого продукта в анамнезе. Проанализирован анамнез жизни и заболевания, проведен объективный осмотр, аллергологические исследования (кожные прик-тесты с пищевыми аллергенами, уровень специфических IgE к пищевым продуктам, молекулярная аллергодиагностика (иммунофлуоресцентный анализ, Immuno CAP), открытая оральная провокационная проба, фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) и фиброколоноскопия (аппарат «Olympus» с применением видеоэндоскопов GIF H-185, GIF Q-150, GIF XP-190 N, GIF XP-150 N), прицельная биопсия слизистой оболочки (СО) гастроинтестинального тракта (до 5 образцов из измененных и неизмененных участков).

Патоморфологическое исследования полученных биоптатов СО определенных отделов органов пищеварения проводили на базе

детского патологоанатомического отделения НДСБ «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины и кафедре патологической и топографической анатомии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика МЗ Украины. Полученные при эндоскопии биоптаты фиксировали в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина (pH 7,4) в течение 24–36 часов согласно общей методике, заливали в парафин. С парафиновых блоков на ротационном микротоме HM 325 (Thermo Shandon, Англия) изготавливали серийные гистологические срезы толщиной 2–3 мкм, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином.

Микроскопическое исследование и фотоархивирование проводили с использованием светооптических микроскопов «ZEISS» (Германия) с системой обработки данных «Axio Imager. A2» при увеличении объективов 5x, 10x, 20x, 40x, бинокулярной насадки 1,5 и очков 10 с камерой ERc 5s, «Carl Zeiss» Primo Star с камерой AxioCam 105 color.

Статистический анализ проводился с использованием стандартного программного пакета Statistica 6.0 и MS Excel.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов проведенных обследований 43 детей с жалобами со стороны ЖКТ, причиной которых была предположена непереносимость пищевых продуктов, установлено, что у 29 из них (64,4%) было доказано наличие ПА (15 девочек и 17 мальчиков в возрасте от 1 месяца до 12 лет).

Среди обследованных детей с доказанной пищевой аллергией пациенты в возрасте от 4 до 7 лет составили 51,72% (15/29) (рис. 2).

С учетом данных опроса и объективного обследования определены следующие гастроинтестинальные жалобы и клинические проявления: тошнота была у 3,45% (1/29) пациентов, срыгивания – 3,45% (1/29), метеоризм – 24,14% (7/29), колики – 6,9% (2/29), эпигастральная боль – 62,07 (18/29), боль в околопупочной зоне – 24,14% (7/29), горечь во рту – 3,45% (1/29), запоры – 31,03% (9/29), неоформленный стул – 27,59% (8/29), торпидность массы тела – 6,9% (2/29), боль при пальпации в эпигастральной зоне – 48,28% (14/29), боль при пальпации по ходу толстого кишечника определялась у 24,14% (7/29) обследованных детей.



Рис. 1. Количество обследованных детей в зависимости от пола

Fig. 1. The number of examined children, depending on gender

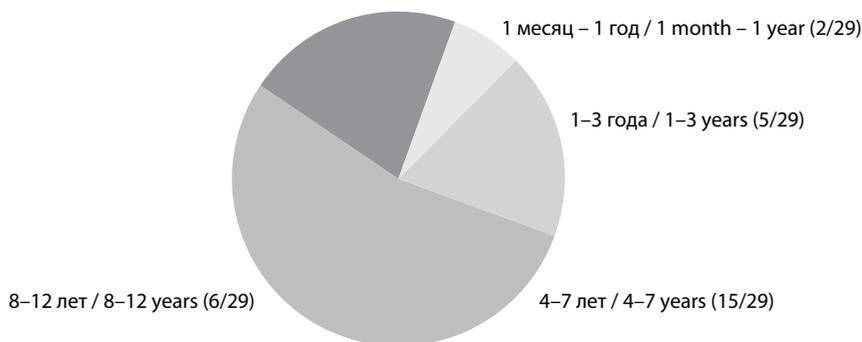


Рис. 2. Частота гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии в зависимости от возраста детей

Fig. 2. The frequency of gastrointestinal manifestations of food allergy, depending on the age of children

У 34,48% (10/29) детей гастроинтестинальная ПА была представлена изолированной формой. Коморбидные аллергические заболевания в виде аллергического ринита и бронхиальной астмы наблюдались у 62,07% (18/29) всех детей с ПА. У 75,86% (22/29) пациентов был atopический дерматит (АД).

По данным анамнеза дебют нарушений со стороны ЖКТ, спровоцированный пищевыми продуктами, наблюдался в первые 6 месяцев жизни (до введения прикорма) среди 44,83% (13/29) детей, из них 76,92% (10/13) малышей получали исключительно грудное вскармливание с первых часов жизни. У 20,69% (6/29) пациентов время возникновения первых гастроинтестинальных проявлений, связанных с пищевыми продуктами, было с 6 до 12 месяцев (при введении продуктов прикорма). У 10,34% (3/29) детей жалобы со стороны органов ЖКТ появились с 3 лет, а у 6,9% (2/29) пациентов – с 7 лет. Гастроинтестинальные проявления ПА до дебюта АД наблюдались у 20,69% (6/29) детей.

По данным аллергологического обследования во время пребывания в отделении доказана аллергическая реакция на следующие пищевые аллергены: белки коровьего молока – у 51,72% (15/29) детей, куриного яйца – у 6,9% (2/29). Одинаковое количество детей (по 3,45%) продемонстрировало сенсibilизацию к свинине, арахису, рыбе (хек), яблоку, персику, винограду, фундуку, семена тыквы и подсолнечника, арбузу, дыне и огурцу.

По данным эндоскопического исследования определена следующая картина в СО ЖКТ. У 93,1% (27/29) детей не было обнаружено никаких изменений СО пищевода. У 6,9% (2/29) наблюдалась гиперемия слизистой оболочки пищевода и недостаточность кардии.

Эритематозная антральная гастропатия выявлена у 27,59% (8/29) пациентов. Изменения СО тела желудка характеризовались гиперемией у 10,34% (3/29) пациентов, у 17,24% (5/29) – гиперемией и отеком, у 3,45% (1/29) – гиперемией и наличием эрозий; гипосекреция натошак выявлена у 17,24% (5/29) обследованных детей с ПА.

Эндоскопическое исследование СО двенадцатиперстной кишки (ДПК) выявило следующую картину. У 13,79% (4/29) пациентов СО

бульбарного отдела была розовой с лимфонодулярной гиперплазией, у 3,45% (1/29) – гиперемированной, отечной с лимфонодулярной гиперплазией, у 10,34% (3/29) пациентов выявлены эрозии. Изменения СО постбульбарных отделов ДПК у 24,14% (7/29) пациентов были представлены выраженной гиперемией и отеком, у 6,9% (2/29) – выраженным отеком, рыхлостью и бледно-розовым цветом, у 3,45% (1/29) – сглаженными складками и бледным цветом. У 72,41% (21/29) пациентов не было выявлено патологических изменений СО дуоденальной луковицы и 65,52% (19/29) пациентов не имели деструктивных изменений в постбульбарном отделе.

При эндоскопическом исследовании не обнаружено никаких изменений как в подвздошной, слепой, так и поперечно-ободочной кишке. Изменения СО сигмовидной кишки проявлялись: розовым цветом и лимфонодулярной гиперплазией у 23,08% (3/13) пациентов, а умеренной гиперемией, отеком и лимфонодулярной гиперплазией – у 7,7% (1/13) детей. У 7,7% (1/13) СО сигмовидной кишки была бледно-розовой, отечной, рыхлой, а у 61,54% (8/13) пациентов – без патологических изменений в кишке. Прямая кишка со стороны СО имела следующие проявления: наличие лимфонодулярной гиперплазии и розовый цвет – у 7,69% (1/13) пациентов, умеренная очаговая гиперемия наблюдалась у 7,69% (1/3) пациентов, а розовый цвет без деструкции – у 76,92% (10/13) обследованных детей. Сглаженность сосудистого рисунка была отмечена у 15,38% (2/13). То есть зернистая проктосигмопатия по данным колоноскопии обнаружена у 30,77% (4/13) пациентов.

Результаты гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки пищеварительного тракта у детей с пищевой аллергией

По результатам гистологического исследования в СО пищевода не выявлено патологических изменений. Межклеточный отек слизистой оболочки определен у 14,29% (1/7) пациентов.

Изменения СО желудка представлены на рис. 3, они характеризовались следующими признаками. Умеренный отек обнаружен у 44,83% (13/29) детей, выраженный – у 3,45% (1/29) пациентов. Одиночные внутриэпителиальные лимфоциты присутствовали у 6,9% (2/29) детей, эрозии слизистой оболочки – у 13,79% (4/29). Лимфонодулярная гиперплазия разной степени выраженности: слабая степень – у 3,45% (1/29), умеренная – у 10,34% (3/29), выраженная – у 3,45% (1/29) обследованных соответственно. Инфильтрация эозинофильными лейкоцитами представлена следующим образом: единичные клетки в поле зрения – у 55,17% (16/29), 7–10 в поле зрения – у 6,9% (2/29) пациентов. Скопление эозинофилов в поверхностном слое (эозинофильные микроабсцессы >4 эозинофилов) – у 6,9% (1/29) детей. Некротизированные сквамозные клетки на поверхности слизистой оболочки обнаружены у 13,8% (4/29) пациентов. Хронический воспалительный инфильтрат в собственной пластинке СО желудка умеренной степени присутствовал у 13,79% (4/29), выраженный – у 24,14% (7/29) пациентов. Повышенное количество лимфоцитов (>20 на 100 эпителиальных клеток) наблюдалось у 27,59% (8/29) пациентов. Увеличение числа плазматических клеток, умеренная диффузная инфильтрация гранулоцитами, фиброз

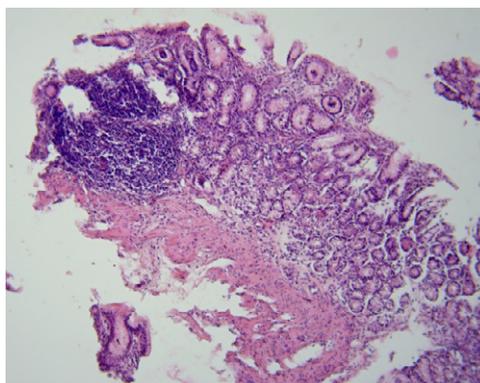


Рис. 3. Слизистая оболочка желудка с участками эрозирования, неравномерно выраженной лимфогистиоцитарной с примесью эозинофильных лейкоцитов клеточной инфильтрацией, гиперплазированный лимфоидный фолликул. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$

Fig. 3. Gastric mucosa with areas of erosion, unevenly expressed lymphohistiocytic cell infiltration with admixture of eosinophilic leukocytes, hyperplastic lymphoid follicle. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$ magnification

собственной пластинки СО желудка был выявлен у 17,24% (5/29) обследованных, а внутрижелезистая эозинофилия – у 6,9% (2/29). Атрофия СО желудка 1-й степени наблюдалась у 10,34% (3/29) обследованных детей.

Со стороны СО ДПК наблюдался межклеточный отек: слабый – у 6,9% (2/29), умеренный – у 65,52% (19/29), выраженный – 3,45% (1/29) обследованных пациентов соответственно. Единичные внутриэпителиальные лимфоциты наблюдались у 6,9% (2/29) пациентов; слабое поражение ворсинок отмечено у 17,24% (5/29) детей, а умеренное – у 34,48% (10/29). Эрозии СО ДПК выявлены у 13,79% (4/29) пациентов; лимфонодулярная гиперплазия слабой степени – у 27,59% (8/29) детей, умеренная – у 10,34% (3/29), а выраженная – у 6,9% (2/29) пациентов (рис. 4). Эозинофильная инфильтрация наблюдалась в виде: редких эозинофилов в поле зрения – у 44,83% (13/29) пациентов, 8 эозинофилов в поле зрения – у одного обследованного (3,45% (1/29)), а эозинофильные микроабсцессы (>4 эозинофилов) – у 44,83% (13/29). Наличие некротизированных сквамозных клеток на поверхности СО отмечены у 17,24% (5/29) детей.

Хронический воспалительный инфильтрат в собственной пластинке СО ДПК выявлен у 68,97% (20/29) детей, повышенное количество лимфоцитов и плазматических клеток (>20 на 100 эпителиальных клеток) – у 65,51% (19/29). Крипт-абсцессы присутствовали у 10,34% (3/29) пациентов; диффузная инфильтрация гранулоцитами, уменьшение количества бокаловидных клеток – у 31,03% (9/29). Фиброз собственной пластинки СО кишки имел место у 27,59% (8/29) детей, нарушение архитектоники желез – у 3,45% (1/29), псевдомногослойность эпителия желез – у 6,9% (2/29), а удлинение сосочков – у 20,69% (6/29). Гиперплазия базальных эпителиальных клеток наблюдалась у 3,45% (1/29) пациентов, а наличие оксифильного секрета на поверхности энтероэпителия – у 24,14% (7/29). Внутрижелезистая эозинофильная инфильтрация обнаружена у

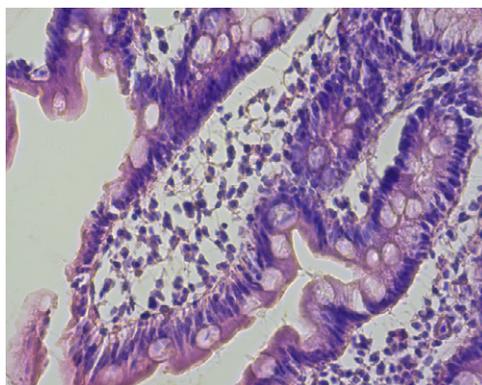


Рис. 4. Слизистая оболочка ДПК: очагово-некротизированные клетки на поверхности, неравномерно выраженная клеточная инфильтрация с примесью эозинофильных лейкоцитов в ворсинках. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

Fig. 4. Duodenal mucosa: focal necrotic cells on the surface, uneven cellular infiltration with admixture of eosinophils in the papillae. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$ magnification

13,79% (4/29) детей; атрофия СО 1-й степени отмечена у 20,69% (6/29), 2-й степени – у 3,45% (1/29) детей соответственно.

В толстом кишечнике изменения СО у 34,5% (10/29) пациентов наблюдались в сигмовидной кишке (рис. 5).

В биоптатах СО сигмовидной кишки наблюдался межклеточный отек во всех представленных образцах – 100% (10/10), поражение крипт – у трети (30% – 3/10) детей; эрозии слизистой оболочки – у 40% (4/10). Лимфонодулярная гиперплазия обнаружена у 50% (5/10) детей,

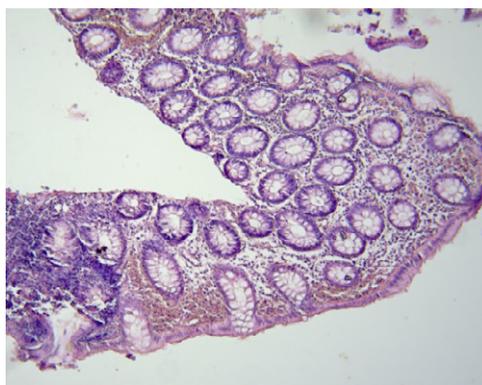


Рис. 5. Слизистая оболочка сигмовидной кишки с отеком, поверхностными мелкими кровоизлияниями, очаговым эрозированием, лимфогистиоцитарной с примесью эозинофильных лейкоцитов клеточной инфильтрацией, гиперплазированный лимфоидный фолликул. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$

Fig. 5. The mucous membrane of the sigmoid colon with edema, superficial small hemorrhages, focal erosion, necrotic lymphohistiocytic cell infiltration with admixture of eosinophilic leukocytes, hyperplastic lymphoid follicle. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$ magnification

а единичные эозинофильные лейкоциты в поверхностных слоях СО – у 50% (5/10), до 7 эозинофилов в поле зрения имели 10% (1/10) пациентов, а эозинофильные микроабсцессы (>4 эозинофилов) – 70% (7/10) детей. Внутрижелудочная эозинофильная инфильтрация наблюдалась у 20% (2/10) пациентов; некротизированные сквамозные клетки на поверхности эпителия – у 40% (4/10). Хронический воспалительный инфильтрат в собственной пластинке СО отмечен у 100% (10/10) детей; повышенное количество лимфоцитов (>20 на 100 эпителиальных клеток) – у 80% (8/10); увеличение числа плазматических клеток – у 100% (10/10) пациентов. Диффузная инфильтрация гранулоцитами обнаружена у 80% (8/10) детей, а уменьшение количества бокаловидных клеток – у 40% (4/10). Фиброз собственной пластинки СО отмечен у 30% (3/10) пациентов. Нарушение архитектоники желез, плотный оксифильный секрет на поверхности эпителия, гиперплазия базальных эпителиальных клеток, а также очаговый склероз собственной пластинки имели место у 10% (1/10) детей. Атрофия СО 1-й степени выявлена в 40% (4/10) случаев.

У пациентов с эозинофильным гастроэнтеритом/колитом эндоскопические данные могут быть без патологических изменений или иметь неспецифический характер. При эозинофильном гастроэнтерите – эритема, отеки, белые пятнышки, очаговые эрозии, язвы, утолщение складок, полипы, узелки [8, 9]. При эозинофильном колите – участки отека или эритемы, беловатые очаги и афтозные язвы [10, 11]. Гистологическое исследование данных состояний является целесообразным. При эозинофильном гастроэнтерите и колите диагностически значимым является распределение эозинофилов в СО: желудок >30 эозинофилов в поле зрения (eos/hrpf), тонкий кишечник – >52, восходящий отдел ободочной кишки – >100, поперечная ободочная и нисходящая кишка – >84, сигмовидная и прямая кишка – >64. Также могут наблюдаться в собственной пластинке СО скопления эозинофилов с дегрануляцией и гиперплазия крипт [11–13].

При не-IgE-опосредованной гастроинтестинальной аллергии эндоскопическое исследование выявляет рыхлость, отечность слизистой оболочки с возможными поверхностными эрозиями или язвами, кровоизлияниями, лимфодулярной гиперплазией. Поврежденные поверхности (в частности, в нисходящей части толстой кишки и сигмовидной кишки) чередуются с неизмененными участками (восстановленными участками) [14, 15]. Гистологическое исследование выявляет: отек, атрофию ворсинок и клеточную инфильтрацию СО ДПК и тонкой кишки лимфоцитами, эозинофилами, мастоцитами. Общий гистологический признак – лимфодулярная гиперплазия и эозинофилия собственной пластинки СО, реже – крипт-абсцессы, увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов (>25/100 эпителиоцитов) при отсутствии целиакии [14, 16].

В Украине недостаточно проведено исследований, изучающих морфологические особенности при аллергическом поражении СО ЖКТ. По данным наших предыдущих исследований, гастроэзофагеальный рефлюкс имел вероятное значение для диагностики аллергической патологии [17]. Эндоскопическая картина СО верхнего отдела пищеварительного тракта у детей с пищевой аллергией также была разнообразной, но неспецифической для окончательной верификации аллергического

гене́за патологических изменений. При гистологическом исследовании СО ЖКТ у детей с ПА также не было выявлено патологических изменений СО пищевода, а в желудке и ДПК обнаружена умеренная атрофия с укорочением и расширением ворсин, в собственной пластинке – неравномерная умеренная инфильтрация плазматическими клетками с единичными лимфоцитами и эозинофильными лейкоцитами.

В результате работы А.Г. Шадрина и соавторов [27] при морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки при аллергическом энтероколите выявлены инфильтрация лимфоцитами и плазматическими, полиморфноядерная лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки и желез, нарушение образования слизи, атрофия поверхностного эпителия и ворсинок, увеличение количества межэпителиальных эозинофилов [18].

■ ВЫВОДЫ

1. Чаще всего гастроинтестинальные проявления ПА выявляются у детей в возрасте от 4 до 7 лет (51,72%). Дебют поражения органов пищеварения чаще всего происходит в первые 6 месяцев жизни (у 44,83% детей). Наиболее частое клиническое проявление поражения ЖКТ у детей до 12 лет – эпигастральная боль (62,07%).
2. Изолированные гастроинтестинальные проявления ПА составили 34,48% (10/29) среди детей с ПА. Гастроинтестинальные расстройства как первое проявление аллергического «марша» наблюдаются у 20,69% пациентов. Аллергия к белкам коровьего молока составляет 51,72%.
3. Гистологические изменения СО ЖКТ без эндоскопических изменений наблюдались у 24,14% пациентов, что, возможно, свидетельствует о более ранних морфологических признаках воспаления и важности ранней корректно выполненной гистологической диагностики гастроинтестинальной ПА, забором биопсийного материала как с патологически измененной, так и неизмененной СО.
4. Наиболее распространенный признак ПА по данным эндоскопического исследования – эритематозная антральная гастропатия и лимфонодулярная гиперплазия СО ДПК (27,59%) и СО прямой и сигмовидной кишки (30,77%).
5. Гистологические признаки воспаления СО ЖКТ у детей с ПА – эрозивное, неравномерно выраженная лимфогистиоцитарная с примесью эозинофильных лейкоцитов клеточная инфильтрация, гиперплазированные лимфоидные фолликулы, повышенное количество лимфоцитов и плазматических клеток (>20 на 100 эпителиоцитов). Поражение толстого кишечника у 34,5% пациентов проявлялось изменениями СО сигмовидной кишки.
6. Контакт с пищевыми аллергенами – важный толчок к развитию как нормального иммунного ответа, так и формирования специфической гиперчувствительности, а дальнейшие контакты с ними сенсибилизированных детей являются факторами риска эволюции и прогрессирования аллергического «марша». Поэтому крайне необходима разработка методов и поиск маркеров для своевременной диагностики гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Охотникова Е.Н.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Черныш Ю.Р.; обработка материала, редактирование – Дядык Е.А.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing – Okhotnikova E.; concept and design of the study, collection of material, processing, text writing – Chernysh Yu.; material processing, editing – Dyadyk E.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Boyce J., Assa'ad A., Burks A.W., Jones S.M., Sampson H.A., Wood R.A., Plaut M., Cooper S.F., Fento M.J., Arshad S.H. (2010) Guidelines for the diagnosis and management of food allergy the United States: Report of the NIAID-sponsored expert panel. *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 126, no 6, pp. 1105–18. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.008.
2. Cianferoni A. (2020) Non-IgE Mediated Food Allergy. *Curr. Pediatr. Rev.*, vol. 16, pp. 95–105. doi: 10.2174/1573396315666191031103714.
3. Saarinen K.M., Savilahti E. (2000) Infant feeding patterns affect the subsequent immunological features in cow's milk allergy. *Clin. Exp. Allergy*, vol. 30, pp. 400–406. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00732.x.
4. Burks W., Tang M., Sicherer S., Muraro A., Eigenmann P.A., Ebisawa M., Fiocchi A., Chiang W., Beyer K., Wood R., et al. (2012) ICON: Food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 129, pp. 906–920. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.001.
5. Labrosse R., Graham F., Caubewt J.C. (2020) Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update. *Nutrients*, vol. 12, no 7, p. 2086. doi: 10.3390/nu12072086.
6. Besh L., Muraro A., Masiura O., Bonahuro R. (2017) Dosvid diahnostryky ta likuvannia alerhii na moloko v ditei u m. Padua (Italiia) [Experience in diagnostics and treatment of milk allergy in children in Padua (Italy)]. *Astma ta alerhiia*, vol 3, pp. 64–71.
7. Nowak-Węgrzyn A., Chehade M., Groetch M., Spergel J.M., Wood R.A., Allen K., Atkins D., Bahna S., Barad A.V., Berin C., et al. (2017) International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary –Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 139, no 4, pp. 1111–1126. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966.
8. Zhang L., Duan L., Ding S. (2011) Eosinophilic gastroenteritis: clinical manifestations and morphological characteristics, a retrospective study of 42 patients. *Scand J Gastroenterol*, vol. 46, no 9, pp. 1074–80. doi: 10.3109/00365521.2011.579998.
9. Zhang M., Li Y. (2017) Eosinophilic gastroenteritis: A state-of-the-art review. *J Gastroenterol Hepatol.*, vol. 32, no 1, pp. 64–72. doi: 10.1111/jgh.13463.
10. Anuradha C., Mittal R., Yacob M., Manipadam M.T., Kurian S., Eapen A. (2012) Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract: imaging features. *Diagn Interv Radiol*, vol. 18, no 2, pp. 183–8. doi: 10.4261/1305-3825.DIR.4490-11.1
11. Licari A., Votto M.I., D'Auria E. (2020) Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Current Pediatric Reviews, vol. 16, no 2, pp. 106–1154 doi: 10.2174/1573396315666191022154432.
12. Walker M.M., Potter M., Talley N.J. (2018) Eosinophilic gastroenteritis and other eosinophilic gut diseases distal to the oesophagus. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, vol. 3, no 4, pp. 271–80. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30005-0.
13. Walker M.M., Potter M.D., Talley N.J. (2019) Eosinophilic colitis and colonic eosinophilia. *Curr Opin Gastroenterol*, vol. 35, no 1, pp. 42–50. doi: 10.1097/MOG.0000000000000492.
14. Chernysh Yu.R., Okhotnikova O.M. (2017) Klinichni proiavy hastrointestynalnoy formy kharchovoy alerhii u ditei i pidkhydy do yii diahnostryky [Clinical manifestations of gastrointestinal form of food allergy in children and approaches to its diagnostics]. *Child's health*, vol. 12, no 5, pp. 611–622.
15. Nowak-Węgrzyn A., Muraro A. (2009) Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, vol. 9, no 4, pp. 371–377. doi: 10.1097/ACI.0b013e32832d6315.
16. Volonaki E., Sebire N.J., Borrelli O., Lindley K.J., Elawad M., Thapar N., Shah N. (2012) Gastrointestinal Endoscopy and Mucosal Biopsy in the First Year of Life Indications and Outcome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 55, no 1, pp. 62–65 doi: 10.1097/MPG.0b013e3283182478f83.
17. Okhotnikova O.M., Hladush Yu.L., Bondarenko L.V. (2015) Hastrointestynalna forma kharchovoy alerhii u ditei – aktualna problema suchasnosti [Gastrointestinal food allergy in children – pressing issue of our time]. *Child's health*, vol. 1, no 60, pp. 29–35.
18. Shadrin O.H., Zadorozhna T.D., Haiduchyk H.A., Archakova T.M., Misnyk V.P. (2019) Kliniko-morfologichni osoblyvosti alerhichnoho enterokolitu u ditei rannoho viku [Clinical and morphological features of allergic enterocolitis in young children]. *Pathologia*, vol. 16, no 2, pp. 238–244. doi: 10.14739/2310-1237.2019.2.177189.

Подана/Submitted: 15.06.2021

Принята/Accepted: 20.09.2021

Контакты/Contacts: yuchernysh2003@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.3.003>

УДК 616.211-002.193.053.2:614.1

Волосовец А.П.¹, Бекетова Г.В.², Березенко В.С.¹, Уманец Т.П.³, Речкина Е.А.⁴,
Митюржева-Корнейко И.А.¹, Починок Т.В.¹, Чурилина А.В.¹

¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

² Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

³ Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой
Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

⁴ Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского Национальной
академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

Volosovets O.¹, Beketova G.², Berezenko V.¹, Umanets T.³, Rechkina O.⁴, Mitjurjajeva-Korneyko I.¹,
Pochinok T.¹, Churylina A.¹

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the
National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴ National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the National
Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Аллергический ринит у детей Украины: трансформация заболеваемости и распространенности за последние 24 года

Allergic Rhinitis in Children of Ukraine: Transformation
of Morbidity and Prevalence over the Past 24 Years

Резюме

Введение. Статья посвящена актуальной проблеме педиатрии – росту заболеваемости и распространенности аллергического ринита у детей Украины.

Цель. Анализ данных распространенности и заболеваемости аллергического ринита (АР) у детей Украины с 1994 по 2017 г. для установления возможного влияния на его развитие неблагоприятных факторов окружающей среды.

Материалы и методы. В статье использованы данные Центра медицинской статистики МЗ Украины и Государственной службы статистики Украины за период 1994–2017 гг. Применялись методы системного подхода, кластерного, корреляционного и эпидемиологического анализа.

Результаты. Проведенный нами ретроспективный анализ заболеваемости и распространенности АР у детей за последние 24 года позволил установить, что в Украине наблюдается значительный рост на 388,3% распространенности АР у детей и на 280,3% уровня заболеваемости детей АР с преобладанием выявления этой патологии у детей из крупных промышленных и агропромышленных областей страны со значительными объемами выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух от стационарных и передвижных источников загрязнения, которые имеют прямое влияние умеренной силы ($p < 0,05$) на увеличение числа случаев аллергического ринита у детей. В целом рост показателя распространенности АР у детей Украины

за последние 24 года превышал в 8 раз темп роста показателя общей распространенности болезней у детского населения Украины.

Заключение. Аллергический ринит у детей является в Украине быстрорастущей и социально значимой патологией. Рост заболеваемости и распространенности аллергического ринита у детей Украины соответствует общемировым трендам и связан в том числе и с экологическими причинами.

Ключевые слова: аллергический ринит, дети, заболеваемость, распространенность, экология.

Abstract

Introduction. The article is devoted to the current problem of pediatrics – the growing incidence and prevalence of allergic rhinitis in children of Ukraine.

Purpose. To analyze the prevalence and incidence of allergic rhinitis (AR) in children of Ukraine from 1994 to 2017 to reveal the possible impact of adverse environmental factors on its development.

Materials and methods. The data from the State Institution “Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine” and the State Statistics Service of Ukraine for the period 1997–2017 were used in the article. The methods of system approach, cluster, correlation, and epidemiological analysis were used.

Results. Our retrospective analysis of the incidence and prevalence of AR in children over the past 24 years revealed that in Ukraine, there is a significant increase by 388,3% of the prevalence of allergic rhinitis in children and by 280,3% of the incidence of allergic rhinitis in children with predominance of this pathology in children from large industrial and agro-industrial regions of the country with significant emissions of pollutants into the atmosphere from stationary and mobile sources of pollution, which has a direct impact of moderate force ($p < 0.05$) on the increase of the number of cases of allergic rhinitis in children. In general, the growth rate of the prevalence of allergic rhinitis in children in Ukraine over the past 24 years exceeded 8 times the growth rate of the overall prevalence of diseases in the pediatric population of Ukraine.

Conclusion. Allergic rhinitis in children is a fast-growing and socially significant pathology in Ukraine. The increase of the incidence and prevalence of allergic rhinitis in children in Ukraine is in line with global trends and is associated with environmental reasons.

Keywords: allergic rhinitis, children, morbidity, prevalence, ecology.

■ ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) у детей является достаточно распространенным заболеванием во многих странах мира [1–3]. По данным D. Gentile et al. (2013), у 80% пациентов симптомы АР развиваются в детском или юношеском возрасте, у 40% из них они имеют место уже с 6 лет [2]. Согласно последним ретроспективным исследованиям, среди детей в возрасте 14 лет распространенность АР составляет 14,6%, однако своевременно не диагностируется и, соответственно, адекватно не лечится [3–5]. В течение 1998–2001 гг. когортное исследование, проведенное в Великобритании с участием врачей общей практики в отношении детей в возрасте от 6 до 15 лет, показало, что 19,7% пациентов с бронхиальной астмой (БА) имели АР [4]. Это объясняется значительным изменением социально-экономических и экологических условий в мире. Существенную роль в развитии АР играет наличие у детей неправильного прикуса,

кариеса и других хронических очагов инфекции, а также табакокурение в семье [1, 5, 6].

Аллергический ринит очень трудно диагностировать в течение первых трех лет жизни, поскольку клиника вирусного назофарингита и риносинусита имеет схожие симптомы. В ряде случаев это приводит к развитию бронхиальной астмы (БА) у детей и их инвалидизации [2, 6, 7].

Парадокс состоит в том, что чем обеспеченнее страна, тем больше ее населения страдает атопией, в том числе АР. Чаще болеют мальчики. Заболевание часто начинается в возрасте 2–3 лет и в школьном возрасте имеет уже развернутую клиническую картину, сочетаясь с другими аллергическими патологическими состояниями [2, 4, 5, 7]. Так, по данным Охотниковой Е.Н. и Гладуша Ю.И. (2015), у детей Украины в возрасте от 0 до 6 лет сочетание АР с бронхообструктивным синдромом наблюдалось в 27,4% случаев, а сочетание АР и БА – в 23,9%. Сочетание АР с атопическим дерматитом (АД) было отмечено только в 19% случаев, сочетание же АР с БА и АД – в 80,3%. Изолированный аллергический ринит встречался лишь в 20% случаев [7].

Воздействие загрязнения воздуха, связанного с дорожным движением, в раннем сроке беременности и уже на первом году жизни также может способствовать развитию АР у детей [8–12]. После аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) в 1986 г. Украина стала одной из самых пострадавших стран Европы от техногенной деятельности человека [13].

Существенные изменения произошли и в заболеваемости детского населения Украины, авария серьезно усугубила состояние окружающей среды страны в целом и негативно повлияла на состояние здоровья детей [14]. Поэтому ретроспективные исследования заболеваемости и распространенности аллергической патологии детского возраста крайне важны для принятия верной тактики, подготовки медицинских кадров и планирования ряда профилактических мероприятий.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ данных распространенности и заболеваемости аллергическим ринитом у детей Украины с 1994 по 2017 г. для установления трендов развития и возможного влияния на его развитие неблагоприятных факторов окружающей среды.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ динамики заболеваемости и распространенности аллергического ринита у детей из разных областей Украины, имеющих разную степень загрязнения от стационарных и передвижных источников загрязнения. Применялись методы статистической оценки и эпидемиологического анализа данных Центра медицинской статистики МЗ Украины по состоянию заболеваемости и распространенности АР у детей с 1994 по 2017 г. [15].

Объемы выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух в 2015 г. были установлены согласно данным ежегодного статистического сборника Государственной службы статистики Украины 2015 г. [16]. Для определения линейной зависимости, корреляции и степени связи между объемами выбросов загрязнителей в атмосферный воздух от

стационарных и передвижных источников загрязнения и уровнями заболеваемости детей АР из разных регионов страны был применен ранговый коэффициент корреляции Спирмена (Spearman's rank correlation coefficient) [17].

Использовались методы статистического оценивания, в частности U-критерий знаковых рангов (Wilcoxon – Mann – Whitney test) для сопоставления показателей заболеваемости АР детей из одних и тех же регионов Украины в разные временные промежутки за последние 24 года. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05. Кластерная оценка областей Украины в соответствии с уровнями заболеваемости детского населения АР была осуществлена методом K-средних через соотношение уровней показателей заболеваемости детского населения АР к общегосударственному показателю и уровню выбросов в атмосферу [16].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программного продукта Statistica 6.1 [17]. Исследование проводилось в соответствии с основными положениями Хельсинкской декларации об этических принципах медицинских исследований, касающихся человеческих субъектов, и дальнейших ее просмотров (Сеул, 2008), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (2007), рекомендаций Комитета по биоэтике при Президиуме АМН Украины (2002) и соответствующего заседания Университетского комитета по вопросам этики.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным Центра медицинской статистики МЗ Украины, заболеваемость детей АР в возрасте 0–17 лет включительно в 2017 г. составляла 17 669 новых случаев или 2,32 на 1000 соответствующего детского населения. Распространенность этого заболевания составляла 43 571 случай, или 5,72 на 1000 соответствующего детского населения.

В структуре распространенности заболеваний детского возраста удельный вес АР составляет 0,33%, что отнюдь не уменьшает социально-медицинского значения этой патологии, которая является важной ступенькой аллергического марша в детском возрасте в целом.

Для сравнения: в 1994 г. было впервые обнаружено 7986 случаев АР, или 0,48 на 1000 детей. Распространенность аллергического ринита тогда составляла 15 452, или 1,17 на 1000 детей в возрасте от 0 до 17 лет включительно. Удельный вес АР среди всех зарегистрированных болезней детского населения в Украине составлял 0,11%.

Проведенный нами ретроспективный анализ заболеваемости и распространенности АР у детей за последние 24 года позволил определить, что в Украине с высоким уровнем достоверности ($p < 0,01$) наблюдается значительный рост случаев аллергического ринита. Как видно из рис. 1, за последние 24 года распространенность АР у детей Украины выросла на 388,9% ($p < 0,01$), а заболеваемость – на 280,3% ($p < 0,01$). Эти данные соответствуют общемировой тенденции роста выявления у детей АР в большинстве стран мира [1–3].

В целом рост показателя распространенности АР у детей Украины за последние 24 года превышал в 8 раз темп роста показателя общей распространенности болезней у детского населения Украины [15].

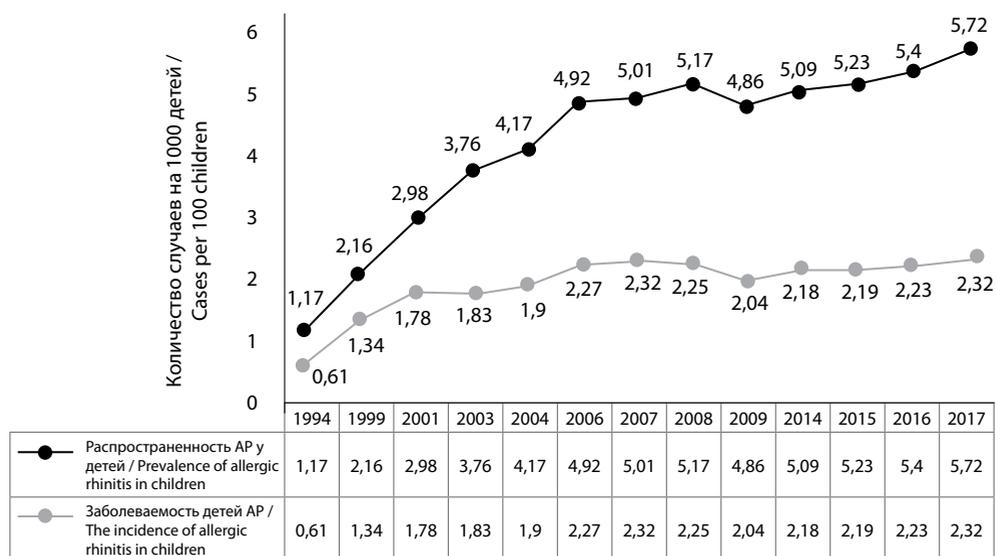


Рис. 1. Сравнительная динамика уровней распространенности и заболеваемости (на 1000 детского населения) аллергическим ринитом детей в возрасте 0–17 лет включительно в Украине (1994–2017 гг.)

Fig. 1. Comparative dynamics of the levels of prevalence and incidence (per 1000 children) of allergic rhinitis of children aged 0–17 years in Ukraine (1994–2017)

Максимум распространенности АР у детей наблюдался к 2017 г., что происходило на фоне стабилизации показателей общей заболеваемости детей. Дальнейший мониторинг медицинской статистики был невозможен из-за прекращения сбора информации Центром медицинской статистики МЗ Украины.

Как видно из рис. 2, наименьшее количество впервые выявленных случаев АР наблюдалось в подростковом возрасте – 18,3% (в 1994 – 21,2%), однако показатели заболеваемости и распространенности АР именно в этой возрастной когорте достигали наибольших значений (9,21 и 3,02 на 1000 детей соответственно). Очевидно, такая закономерность обусловлена ростом индекса накопления хронической патологии от 1,67 у детей в возрасте 0–6 лет вплоть до 3,05 у детей в возрасте 15–17 лет включительно.

При корреляционно-регрессионном анализе нами было установлено, что связь между исследуемыми признаками «заболеваемость детей аллергическим ринитом» и «заболеваемость детей бронхиальной астмой» оказалась прямой, теснота (сила) связи по шкале Чеддока определялась слабой. Число степеней свободы (f) составило 23. Критическое значение критерия Спирмена при данном числе степеней свободы составило 0,398, что давало основание считать зависимость признаков статистически незначимой ($p > 0,05$).

Больше всего впервые выявленных случаев АР было зафиксировано у детей 7–14 лет – 8427 человек, или 47,6% от общего количества, что соответствует мировым тенденциям преобладания выявления АР

именно у детей школьного возраста [2, 4]. Нельзя отрицать и значимое влияние на рост заболеваемости АР в этой возрастной когорте значительной распространенности табакокурения среди школьников Украины [6, 8].

У детей в возрасте от 0 до 6 лет было впервые выявлено 33,8% (5981 человек) случаев АР от общего количества.

За последние годы мы наблюдали относительное уменьшение удельного веса выявления заболеваемости АР у детей в возрасте 7–14 лет включительно (от 49,7% до 47,6% от общего количества выявленных случаев) на фоне существенного роста первичной заболеваемости у детей в возрасте 0–6 лет (от 28,9% до 33,8% от общего количества выявленных случаев). Очевидно, это обусловлено увеличением агрессивности окружающей среды по отношению к растущему детскому организму, который отличается высокой интенсивностью метаболических процессов и высокой чувствительностью к действию ксенобиотиков с самого раннего возраста.

Наибольший удельный вес зарегистрированных случаев АР от общего количества наблюдался в возрасте 7–14 лет включительно (2,5 и 7,01 на 1000 детей), что отвечало данным международных эпидемиологических исследований, свидетельствующим о том, что максимум выявления АР наблюдается в школьном возрасте [4].

Наибольший уровень заболеваемости и распространенности АР во всех трех возрастных группах наблюдался у детей Днепропетровской, Николаевской, Львовской, Харьковской, Запорожской областей. Необходимо отметить, что эти регионы характеризовались высоким уровнем промышленного развития и, соответственно, высокой экологической нагрузкой на окружающую среду. Самый больший прирост

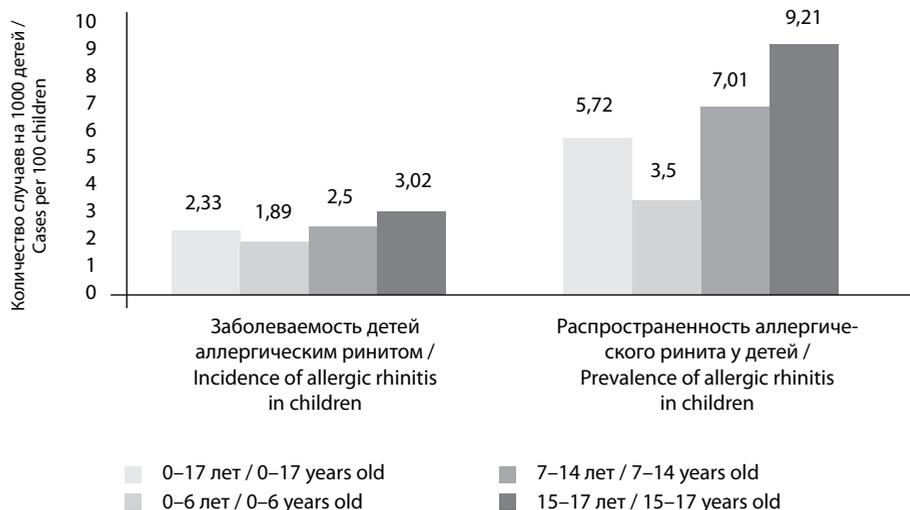


Рис. 2. Сравнительная динамика заболеваемости и распространенности аллергического ринита у детей в зависимости от возраста (на 1000 детей соответствующего возраста)

Fig. 2. Comparative dynamics of the incidence and prevalence of allergic rhinitis in children depending on age (per 1000 children of the corresponding age)

заболеваемости АР наблюдался в Ивано-Франковской (+2320%), Тернопольской (+2310%), Ровенской (+1810%), Житомирской (+1730%), Харьковской (1955%), Николаевской (+1002,5%), Львовской (+930%), Винницкой (+900%) областях. Необходимо подчеркнуть, что у 4 из 8 вышеуказанных областей в составе были территории радиологического контроля после аварии на ЧАЭС в 1986 г.

Отметим, что 24 года назад среди лидеров по распространенности АР у детей были Киевская область (5,3 случая на 1000 детей), г. Севастополь (3,5), АР Крым (0,9) и Днепропетровская область (0,7), которые также отличались значительной экотоксической нагрузкой на окружающую среду.

Очевидно, среди причин роста этой патологии за последние 24 года, кроме ухудшения образа жизни населения и экологического состояния окружающей среды, необходимо также указать повышение настороженности детских врачей в плане аллергической патологии и повышение уровня их квалификации.

Наименьшие показатели заболеваемости и распространенности АР наблюдались у детей из Черниговской, Черновицкой и Волынской областей, которые не имеют на своей территории значимых источников выбросов в атмосферный воздух.

Поэтому как один из возможных факторов увеличения распространенности АР у детей Украины, по нашему мнению, можно рассматривать крайне сложную ситуацию с загрязнением окружающей среды в странах со значительными объемами выбросов в атмосферу от стационарных и передвижных источников загрязнения – до 2585 тыс. тонн в 2017 г.

Нами была установлена прямая связь умеренной силы, согласно шкале Чеддока ($p=0,447$), между объемами выбросов загрязнителей от стационарных и передвижных источников в атмосферный воздух на 1 человека в 2015 г. и показателями заболеваемости детей аллергическим ринитом. Определенное критическое значение коэффициента корреляции Спирмена с числом степеней свободы (f) – 23, которая составляет 398, свидетельствует о том, что взаимозависимость признаков была статистически значимой ($p<0,05$).

Нами также была установлена прямая связь заметной силы, согласно шкале Чеддока ($p=0,521$), между объемами выбросов загрязнителей от стационарных и передвижных источников в атмосферный воздух на 1 человека в 2015 г. и показателями распространенности аллергического ринита у детей. Определенное нами критическое значение коэффициента корреляции Спирмена с числом степеней свободы (f) – 23, которая составляет 398, свидетельствовало о том, что взаимозависимость признаков была статистически значимой ($p<0,05$), что только подтверждает значимое влияние состояния экологии на развитие АР у детей.

Кластеризация областей Украины в зависимости от уровней заболеваемости АР и распределение областей в зависимости от объемов выбросов загрязнителей в атмосферу на 1 человека представлены в таблице. Общегосударственный показатель выбросов в 2017 г. был равен 60,8 кг выбросов на 1 человека в год.

Кластеризация областей Украины по уровням заболеваемости аллергическим ринитом и объемы выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух в расчете на одного человека

Уровень заболеваемости детей аллергическим ринитом	Области Украины	Объемы выбросов загрязнителей в атмосферный воздух в расчете на 1 человека	Области Украины
Очень высокий уровень заболеваемости детей АР	Днепропетровская Николаевская	Очень высокие объемы выбросов	Днепропетровская Донецкая
Высокий уровень заболеваемости детей АР	Львовская Харьковская Запорожская	Высокие объемы выбросов	Ивано-Франковская Запорожская
Уровень заболеваемости детей АР в области общегосударственного показателя	Ивано-Франковская Тернопольская Донецкая Херсонская Винницкая Закарпатская Киевская Ровенская Житомирская Одесская Сумская Хмельницкая Кировоградская г. Киев Луганская	Объемы выбросов на уровне общегосударственного показателя	Винницкая Львовская
Низкий уровень заболеваемости детей АР	Черкасская Полтавская Черниговская Черновицкая Волынская	Объемы выбросов ниже уровня общегосударственного показателя	Полтавская Черкасская Луганская Черниговская Киевская Сумская Харьковская Хмельницкая г. Киев Кировоградская Николаевская Одесская Тернопольская Херсонская Житомирская Волынская Ровенская Черновицкая Закарпатская

Clustering regions of Ukraine according to the incidence of allergic rhinitis in children and the volume of pollutant emissions into the air per person in descending order

Incidence rates of atopic dermatitis (AD) in children	Areas of Ukraine	The volume of emissions of pollutants into the air per person	Areas of Ukraine
Very high incidence rate in children with AR	Dnipropetrovsk reg. Mykolaiv reg.	Very high emissions	Dnipropetrovsk reg. Donetsk reg.
High incidence of AR in children	Lviv reg. Kharkiv reg. Zaporizhzhia reg.	High emissions	Ivano-Frankivsk reg. Zaporizhzhia reg.

Специальный выпуск международного научно-практического журнала «Рецепт» посвящен актуальным проблемам инфекционных заболеваний у детей. В выпуске – современные данные об этиологии, эпидемиологии, клинических проявлениях, лечении и профилактике значимых инфекций у детей.

Информация адресована медицинским специалистам различного профиля, работающим с пациентами детского возраста.

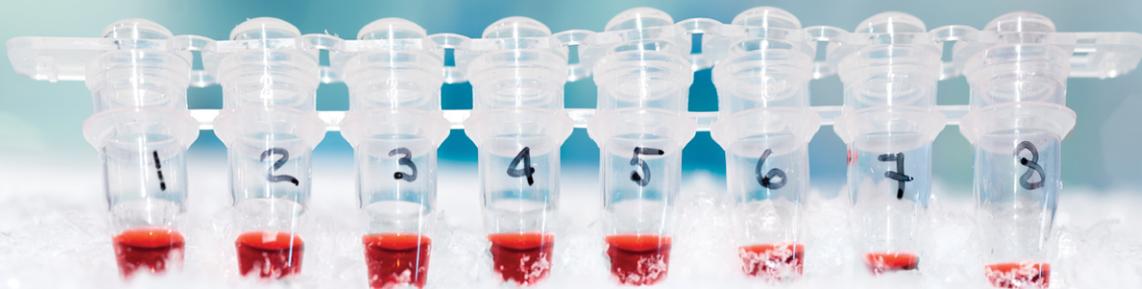


СКАЧИВАЙТЕ БЕСПЛАТНО на
RECIPE.BY



Анализы по стандарту СТБ ISO 15189-2015 (ISO 15189:2012, IDT)

Область аккредитации: ОАК, биохимия крови, витамины, онкомаркеры, гормональные исследования, диагностика инфекций, коагулограмма.



Клинико-диагностическая лаборатория
Иностранного унитарного предприятия «Синлаб-ЕМЛ», г. Минск, ул. Академическая, 26

- **ОАК, ОАМ, анализы кала, общие мазки, биохимия**
- исследование **спермы** (спермограмма, MAR-тест)
- определение групп крови, резус-фактора, антиэритроцитарных антител
- показатели **свертывающей системы крови, АФС**, оценка риска **тромбозов**
- определение уровня **гормонов, онкомаркеров**
- **гастропрофиль**
- диагностика **инфекций** (ПЦР, ИФА, НИФ, БЛОТ, бактериологический метод)
- диагностика **коронавирусной инфекции** (ПЦР, ИФА)
- молекулярная **аллергодиагностика**
- **пищевая непереносимость**
- **аутоиммунная диагностика** методами НИФ, ИФА, ИММУНОБЛОТ: ПНС, оптиконеуромиелит, полинейропатии, аутоиммунные энцефалиты, рассеянный склероз, СС, РА, СКВ, миастения гравис, целиакия, болезнь Крона, ПСС, полимиозит, ПБЦ, АИГ, НЯК, СД I и II типов, аутоиммунный гастрит.

г. Минск, ул. Академическая, 26
(017) 378-33-35, (29) 303-65-11, (29) 263-95-03

г. Минск, ул. Уманская, 54
(017) 220-49-23, (29) 518-63-73, (29) 390-00-28

г. Минск, ул. Притыцкого, 158
(017) 393-30-64, (44) 535-19-41, (33) 664-77-52

г. Минск, ул. Неманская, 3
(017) 388-49-50, (29) 339-43-10, (33) 371-86-11

г. Минск, ул. Братская, 6
(017) 37-35-888, (29) 852-16-70, (29) 634-53-59

г. Минск, ул. Тимирязева, 8
(017) 388-40-10, (44) 752-35-68, (33) 357-48-26

г. Витебск, ул. П. Бровки, 9
(0212) 66-56-00, (44) 592-36-99, (33) 337-79-29

г. Гродно, ул. Гаспадарчая, 19
(0152) 44-44-10, (29) 166-48-80, (33) 351-04-70

г. Гомель, ул. Брестская, 2
(0232) 20-86-73, (29) 149-05-50, (29) 566-74-94

г. Борисов пр-т Революции, 56
8 (0177) 79-77-77, (29) 691-26-43

г. Слуцк 2-ой пер. Чапаева 2
8 (01795) 2-35-55, (29) 117-84-41

г. Солигорск ул. Горького, 2а
8 (0174) 23-05-55, (29) 333-57-27

г. Новогрудок, ул. Ленина 27
8 (01597) 48-8-48, (29) 304-85-89

г. Волковыск, ул. Боричевского, 32
8 (01512) 6-03-03, (29) 188-81-48

www.synlab.by



The incidence of AR in children is close to the national indicator	Ivano-Frankivsk reg. Ternopil reg. Donetsk reg. Kherson reg. Vinnytsia reg. Zakarpattia reg. Kyiv reg. Rivne reg. Zaporizhzhia reg. Poltava reg. Zhytomyr reg. Odesa reg. Sumy reg. Khmelnyskiy reg. Kirovohrad reg. Kyiv city Luhansk reg.	Emissions at the national level	Vinnytsia reg. Lviv reg.
Low incidence of AR in children	Cherkasy reg. Poltava reg. Chernigiv reg. Chernivtsi reg. Volyn reg.	Emissions below the national level	Poltava reg. Cherkasy reg. Luhansk reg. Chernigiv reg. Kyiv reg. Sumy reg. Kharkiv reg. Khmelnyskiy reg. Kyiv city Kirovohrad reg. Mykolaiv reg. Odesa reg. Ternopil reg. Kherson reg. Zhytomyr reg. Volyn reg. Rivne reg. Chernivtsi reg. Zakarpattia reg.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллергический ринит является одним из часто встречающихся патологических состояний у детей Украины. За последние 24 года в Украине наблюдается значительный рост на 388,3% распространенности аллергического ринита у детей и на 280,3% уровня заболеваемости детей с АР с преобладанием выявления этой патологии у детей школьного возраста из крупных промышленных и агропромышленных областей страны со значительными объемами выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух от стационарных и передвижных источников загрязнения, которые имеют прямое влияние умеренной силы на увеличение числа случаев аллергического ринита у детей.

Вклад авторов: Волосовец А.П., Бекетова Г.В., Чурилина А.В. – концепция и дизайн; Волосовец А.П., Березенко В.С., Починок Т.В. – сбор материала и анализ; Волосовец А.П., Уманец Т.Р., Митюржева-Корнейко И.А. – написание текста; Бекетова Г.В., Речкина Е.А. – редактирование.

Authors' contribution: Volosovets O., Beketova G., Churylina A. – concept and design; Volosovets O., Berezenko V., Pochinok T. – collection of material and analysis; Volosovets O., Umanets T., Mitjurjajeva-Korneyko I. – writing text; Beketova G., Rechkina O. – editing.

Финансирование. Финансирование данного исследования проводилось из государственного бюджета. Внедрение научно-исследовательской работы кафедры педиатрии № 2 Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца «Особенности клинического течения и лечения бронхиальной астмы у детей с избыточной массой тела и ожирением» (2020–2022). Код государственной регистрации 0120U100804.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Turner P.J., Kemp A.S. (2012) Allergic rhinitis in children. *J Paediatr Child Health*, vol. 48, no 4, pp. 302–310. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01779.x. Epub 2010 Jun 27. PMID: 20598067.
2. Gentile D., Bartholow A., Valovirta E., Scadding G., Skoner D. (2013) Current and future directions in pediatric allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, vol. 1, no 3, pp. 214–26 quiz 227. doi: 10.1016/j.jaip.2013.03.012. Epub 2013 Apr 29.
3. Strachan D.P., Ait-Khaled N., Foliaki S., Mallol J., Odhiambo J., Pearce N., Williams H.C. (2015) ISAAC Phase Three Study Group. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Clin Exp Allergy*, vol. 45, no 1, pp. 126–136. doi: 10.1111/cea.12349. PMID: 24912652; PMCID: PMC4298795.
4. Thomas M., Kocevar V.S., Zhang Q., Yin D.D., Price D. (2005) Asthma-related health care resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis. *Pediatrics*, vol. 115, no 1, pp. 129–134. doi:10.1542/peds.2004-0067.
5. Singh S., Sharma B.B., Salvi S., Chhatwal J., Jain K.C., Kumar L., Joshi M.K., Pandramajal S.B., Awasthi S., Bhawe S., Rego S., Sukumaran T.U., Khataav V.A., Singh V., Sharma S.K., Sabir M. (2018) Allergic rhinitis, rhinoconjunctivitis, and eczema: prevalence and associated factors in children. *Clin Respir J*, vol. 12, no 2, pp. 547–556. doi: 10.1111/crj.12561. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27663282.
6. Antipkin, Yu.G., Umanets T.R., Lapshin V.F. (2014) Bronkhial'na astma, poyednana z alerhichnym rynitom, u ditey: mistse antyhistaminnykh preparativ u likuvanni [Bronchial asthma combined with allergic rhinitis in children: the place of antihistamines in treatment]. *Asthma ta alerhiya*, no 4, pp. 60–65.
7. Okhotnikova O.M., Gladush Y.I., Bondarenko L.V., Ukrayinska T.L., Shestakova O.S., Matyash O.A., Zhabynets N.I. (2015) Alerhichnyy rynit: naha'ni pytannya diahnostyky ta likuvannya [Allergic rhinitis: urgent issues of diagnosis and treatment]. *Klinichna imunohiyya. Alerholohiya. Infektolohiya*, vol. 1, no 80, pp. 29–35.
8. Vrijheid M., Casas M., Gascon M., Valvi D., Nieuwenhuijsen M. (2016) Environmental pollutants and child health—A review of recent concerns. *Int J Hyg Environ Health*. vol. 219, no 4–5, pp. 331–42. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.05.001. Epub 2016 May 11. PMID: 27216159.
9. Naclerio R., Ansotegui I.J., Bousquet J., Canonica G.W., D'Amato G., Rosario N., Pawankar R., Peden D., Bergmann K.C., Bielory L., Caraballo L., Cecchi L., Cepeda S.A.M., Chong Neto H.J., Galán C., Gonzalez Diaz S.N., Idriss S., Popov T., Ramon G.D., Ridolo E., Rottem M., Songnuan W., Rouadi P. (2020) International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants: Impact of air pollution on patients with AR: Current knowledge and future strategies. *World Allergy Organ J.*, vol. 3, no 13(3), pp. 100–106. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100106. PMID: 32256939; PMCID: PMC7132263.
10. Norbäck D., Lu C., Zhang Y., Li B., Zhao Z., Huang C., Zhang X., Qian H., Sun Y., Sundell J., Juan W., Liu W., Deng Q. (2019) Onset and remission of childhood wheeze and rhinitis across China – Associations with early life indoor and outdoor air pollution. *Environ Int.*, vol. 123, pp. 61–69. doi: 10.1016/j.envint.2018.11.033. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30496983.
11. Li C.H., Sayeau K., Ellis A.K. (2020) Air Pollution and Allergic Rhinitis: Role in Symptom Exacerbation and Strategies for Management. *J Asthma Allergy*, vol. 26, no 13, pp. 285–292. doi: 10.2147/JAA.S237758. PMID: 32922045; PMCID: PMC7457822.
12. Biagini J.M., LeMasters G.K., Ryan P.H., Levin L., Reponen T., Bernstein D.J., Villareal M., Khurana Hershey G.K., Burkle J., Lockey J. (2006) Environmental risk factors of rhinitis in early infancy. *Pediatr Allergy Immunology*, vol. 17, no 4, pp. 278–284. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00386.x. PMID: 16771781; PMCID: PMC2233943.
13. Serdyuk A.M., Stus V.P., Lyashenko V.I. (2011) *Ekolohiya dovkilliya ta bezpeka zhyttyediyal'nosti naselennya u promyslovykh rehionakh Ukrainy* [Ecology of the environment and safety of life of the population in the industrial regions of Ukraine]. Dnepropetrovsk: Porogi. (in Ukrainian)
14. Volosovets O.P., Kryvopustov S.P., Volosovets T.M., Abatur O.E., Kryuchko T.O. (2019) Changes in health status of child population of Ukraine after Chernobyl catastrophe. *Wiadomości Lekarskie*, vol. LXXII, no 10, pp. 1974–1976.
15. Zabolotko V.M. (2020) *Nadannya medychnoyi dopomohy dityam 0–17 rokiv u zakladakh okhorony zdorov'ya, shcho perebuuyut' u sferi upravlinnya MOZ Ukrainy: statystychno-analitychnyy dovidnyk 1994–2018* [Provision of medical care to children aged 0–17 years in health care institutions under the management of the Ministry of Health of Ukraine: statistical and analytical reference book 1994–2018]. [Elektronnyy resurs]. Available from: <https://www.ukrmedstat@medstat.gov.ua>. (in Ukrainian)
16. State Statistics Service of Ukraine (2016) *Environment of Ukraine. Statistical yearbook*. Kyiv. (in Ukrainian)
17. Brebrova O.Yu. (2018) *Statisticheskyy analiz meditsynskikh danykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm Statistica* [Statistical analysis of medical data. Application of Statistica software]. Moskva: MediaSfera. (in Russian)

Подана/Submitted: 05.05.2021

Принята/Accepted: 20.09.2021

Контакты/Contacts: volosovec@ukr.net

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.3.004>
УДК 616.4-053.31:577.175.8

Прилуцкая В.А., Сукало А.В., Гончарик А.В.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Prylutskaya V., Sukalo A., Goncharik A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Особенности содержания висфатина и лептина у крупновесных к сроку гестации новорожденных и их матерей

Features of the Content of Visfatin and Leptin in Large for Gestational Age Newborns and their Mothers

Резюме

Введение. В последние годы большое внимание уделяется гормонам жировой ткани. Адипоцитокнины секретируются организмом беременной женщины, плацентой и плодом. Уровни лептина у новорожденного коррелируют с жировой массой тела при рождении. Висфатин обладает эффектами, имитирующими инсулин, играет роль в развитии метаболического синдрома. В настоящее время активно изучается связь между циркуляцией материнского висфатина и ростом плода.

Цель. Проанализировать особенности содержания висфатина и лептина у крупновесных к сроку гестации новорожденных и их матерей.

Материалы и методы. Обследовано 54 доношенных новорожденных. Дети разделены на 2 группы: группа 1 (Гр1) – крупновесные к сроку новорожденные ($n=30$), группа 2 (Гр2) – группа сравнения, дети с соответствующим сроку гестации физическим развитием ($n=24$). Для оценки антропометрических показателей использовали программу INTERGROWTH-21st. Уровни висфатина и лептина определяли в пуповинной крови детей и в сыворотке крови их матерей методом ИФА с использованием наборов «Phoenix pharmaceuticals» и «DRG International Inc.».

Результаты. Содержание лептина пуповинной крови было равно 13,10 [6,40; 28,84] нг/мл в Гр1 и 5,04 [3,80; 10,00] нг/мл в Гр2, $p=0,006$. Уровни сывороточного лептина их матерей составили 18,00 [11,60; 26,03] нг/мл и 14,20 [9,80; 21,00] нг/мл соответственно, $p=0,258$. Содержание висфатина пуповинной крови не имело значимых различий и составило 10,25 [9,20; 14,00] нг/мл в Гр1 и 9,10 [8,00; 14,00] нг/мл в Гр2, $p=0,257$. Уровни висфатина сыворотки крови матерей крупновесных новорожденных были статистически значимо ниже показателя матерей группы сравнения (8,80 [7,80; 10,50] нг/мл против 11,75 [9,20; 21,50] нг/мл, $p=0,005$). В Гр1 установлены прямые корреляционные связи между уровнем лептина пуповинной крови и массой тела детей при рождении ($r=0,545$, $p<0,05$). В группе крупновесных новорожденных выявлены положительные корреляционные связи между содержанием лептина сыворотки у матери и уровнем лептина в пуповинной крови ($r=0,477$, $p<0,05$). В Гр2 уровень висфатина матери ассоциирован с висфатином пуповинной крови ($r=0,406$, $p<0,05$). При внутригрупповом анализе у новорожденных с макросомией выявлен ряд значимых положительных корреляционных взаимосвязей между показателями адипокинов матерей с прегравидарным повышением ИМТ более 25,0 кг/м² и антропометрическими параметрами их детей при рождении.

Заключение. У крупновесных новорожденных установлены значимо более высокие уровни лептина. Уровень висфатина сыворотки матерей крупновесных к сроку гестации был значимо ниже показателя группы сравнения. Полученные результаты подтверждают положение, что лептин и висфатин могут иметь существенный вес в формировании макросомии при гестации и развитии доношенных новорожденных. Выявленные особенности содержания лептина и висфатина в парах «мать – дитя», их взаимосвязи с антропометрическими параметрами обосновывают возможность применения данных гормонов в качестве маркеров при прогнозировании формирования нарушений обменных процессов у крупновесных к сроку гестации детей.

Ключевые слова: новорожденный, крупновесный к сроку гестации, матери, лептин, висфатин, сыворотка крови.

Abstract

Introduction. In recent years, much attention has been paid to the hormones of adipose tissue. Adipocytokines are secreted by the pregnant woman's body, placenta and fetus. Neonatal leptin levels correlate with body fat at birth. Visfatin has the effects that mimic insulin and plays a role in the development of metabolic syndrome. Currently, the relationship between the circulation of maternal visfatin and fetal growth is being actively studied.

Purpose. To analyze the features of the content of visfatin and leptin in large for gestational age newborns and their mothers.

Materials and methods. 54 full-term newborns were examined. Children were divided into 2 groups: group 1 (Gr1) – large for gestational age (LGA) newborns (n=30); group 2 (Gr2) – comparison group, newborns with physical development corresponding to gestational age (n=24). To assess anthropometric indicators, the INTERGROWTH-21st standards were used. The levels of visfatin and leptin were determined in the umbilical cord blood of children and in the serum of their mothers by ELISA using "Phoenix pharmaceuticals" and "DRG International Inc."

Results. The leptin content of the umbilical cord blood was equal to 13.10 [6.40; 28.84] ng/ml in the Gr1 and 5.04 [3.80; 10.00] ng/ml in the Gr2, $p=0.006$. Serum leptin levels in their mothers were 18.00 [11.60; 26.03] ng/ml and 14.20 [9.80; 21.00] ng/ml, respectively, $p=0.258$. The content of visfatin in umbilical cord blood did not have significant differences and amounted to 10.25 [9.20; 14.00] ng/ml in the Gr1 and 9.10 [8.00; 14.00] ng/ml in the Gr2, $p=0.257$. The content of visfatin in the blood serum of mothers of large for gestational age newborns was statistically significantly lower than that of mothers in the comparison group (8.80 [7.80; 10.50] ng/ml versus 11.75 [9.20; 21.50] ng/ml, $p=0.005$). In the Gr1, direct correlations were revealed between the level of leptin in the umbilical cord blood and the body weight of children at birth ($r=0.545$, $p<0.05$). In the group of LGA newborns, positive correlations were found between the serum leptin content in the mother and the leptin level in the umbilical cord blood ($r=0.477$, $p<0.05$). In the Gr2, the maternal visfatin level is associated with cord blood visfatin ($r=0.406$, $p<0.05$). The intragroup analysis of newborns with macrosomia revealed a number of significant positive correlations between the adipokine values of mothers with pregravid increase of BMI of more than 25.0 kg/m² and the anthropometric parameters of their children at birth.

Conclusion. Large for gestational age newborns have significantly higher leptin levels. The level of visfatin in the blood serum of mothers who gave birth to large newborns was significantly lower than in the comparison group. The obtained results confirm the position that leptin and visfatin can have a significant contribution to the formation of macrosomia during gestation and the development of full-term newborns. The revealed features of the content of leptin and visfatin in mother-child pairs, their relationship with anthropometric parameters substantiate the possibility of using these hormones as markers in predicting the formation of metabolic disorders in large for gestational age newborns.

Keywords: newborn, large for gestational age, mothers, leptin, visfatin, blood serum.

■ ВВЕДЕНИЕ

Масса тела (МТ) при рождении – результат первого взвешивания новорожденного ребенка, зарегистрированный в течение первого часа жизни. В педиатрической и неонатальной практике термином «крупновесный новорожденный» (большевесный новорожденный, макросом, крупный плод) обозначают детей, значение массы тела которых более 90-го перцентиля для гестационного возраста [1, 2]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) дети, имеющие массу тела при рождении от 4500 грамм и более, считаются крупновесными новорожденными с чрезвычайно крупной массой (P08.0 Чрезмерно крупный ребенок) [2].

Показатели рождаемости крупновесных к сроку гестации (КСГ) новорожденных снизились в Соединенных Штатах с 1990 по 2008 г. [3], а затем характеризовались ростом [4]. В странах Европы (Швеции, Англии, Австралии) также зарегистрировано увеличение числа рождений КСГ [5–7]. Показано, что увеличение доли новорожденных, рожденных крупновесными, связано с уменьшением воздействия пренатального курения, увеличением материнского возраста и прегравидарной массы тела, а также с гестационным диабетом [6, 7]. Частота рождения крупновесных новорожденных в городе Минске за период 2004–2013 гг. в среднем составила 10,06% [8].

Важнейшими регуляторами скорости роста, физического развития у плодов и детей являются гормоны (гормон роста, инсулиноподобные факторы роста 1, 2 и др.). В последнее время большое внимание уделяется гормонам жировой ткани (адипоцитокинам), убедительно доказано, что они секретируются организмом беременной женщины, плацентой и плодом [9].

Лептин – гормон жировой ткани (продукт экспрессии гена *ob*), размером 16 кДа, содержащий 167 аминокислот [10]. Лептин продуцируется адипоцитами жировой ткани (белой и бурой), может синтезироваться в плаценте [11]. Он связывается со специфическими центральными и периферическими рецепторами гипоталамуса, жировой ткани, печени, β -клеток поджелудочной железы. Лептин поддерживает отрицательный энергетический баланс за счет увеличения расхода энергии и снижения потребления пищи. Этот адипокин является важным фактором для общего развития плода. Лептин участвует в регуляции плацентарных переносчиков нутриентов, и во втором триместре беременности его уровень в крови матери достигает максимума, оставаясь на плато до родоразрешения. Продукция лептина плацентой увеличивается при целом ряде осложнений беременности (преэклампсия, гестационный сахарный диабет (ГСД), фетоплацентарная недостаточность).

В пуповинной крови лептин обнаруживается с 18-й недели беременности, достигая максимума в третьем триместре беременности. Уровень лептина у новорожденного достоверно коррелирует с жировой массой тела при рождении [11, 12]. Согласно данным метаанализа 22 исследований лептин пуповинной крови доношенных новорожденных положительно связан с массой тела при рождении ($r=0,487$; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,444–0,531), но обратно пропорционален избытку массы тела до 3 лет [13]. Авторами проведенного метаанализа сделано заключение о потенциальном использовании

адипоцитокинов при рождении в качестве инструмента стратификации риска ожирения.

Simpson J. и соавт. (2017) на большой выборке детей (n=4913) установлено, что повышенное содержание лептина и адипонектина в пуповинной крови было ассоциировано с увеличением жировой массы в возрасте 9 и 17 лет жизни [14].

Висфатин синтезируется преимущественно в висцеральной жировой ткани (ген висфатина экспрессируется в висцеральном жире). Он обладает инсулинимитирующим действием, стимулируя транспорт глюкозы в периферические ткани и тормозя продукцию глюкозы гепатоцитами [15]. Подобно инсулину висфатин связывает инсулиновые рецепторы и стимулирует аутофосфорилирование рецепторов и фосфорилирование тирозинов других белков, включая белки-субстраты рецепторов инсулина. Этот адипоцитокин имеет иные места связывания с рецепторами клеточной мембраны, чем инсулин, и не конкурирует с последним [15, 16].

Висфатин идентифицируют с фактором созревания В-клеток (пре-В-клеточный фактор, англ. pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)), цитокином, участвующим в созревании предшественников В-клеток. Белок PBEF локализован как в нормальных, так и инфицированных плодных оболочках человека и существенно повышается при родоразрешении. В единичных исследованиях выявлено, что висфатин присутствует в значительных количествах в пуповинной крови, что, возможно, связано с плацентарной продукцией [16].

В последнее время изучается связь между циркуляцией материнского висфатина и ростом плода [17–19]. КСГ и маловесные новорожденные имеют повышенный риск развития метаболического синдрома в старшем возрасте. S. Mazaki-Tovi и соавт. исследовали связь между висфатином, риском развития ГСД и размером плода [17]. У крупновесных к сроку гестации новорожденных гиперинсулинемия в утробе матери приводит к макросомии плода. Исследователи установили, висфатин может рассматриваться ранним показателем инсулинорезистентности независимо от массы тела ребенка. Предполагается, что уровень висфатина в плазме матери также поддерживается из-за растянутых плодных оболочек женщин с макросомным плодом [18]. Однако в отношении функции висфатина во время беременности еще многое предстоит выяснить, особенно с точки зрения неблагоприятных осложнений беременности [19].

Оценка гормонального статуса у новорожденных детей представляет сложную задачу, так как уровень гормонов подвержен существенным колебаниям в зависимости от особенностей течения беременности и способа родоразрешения матери, гестационного возраста и массы тела ребенка при рождении и целого ряда других факторов. В настоящее время данные об адипоцитокиновом статусе у крупновесных новорожденных немногочисленны и зачастую противоречивы. Отсутствие однозначных данных о гормональной реакции в диаде «мать – дитя» на фоне существенного удельного веса крупновесных к сроку гестации новорожденных обосновывают необходимость проведения дальнейших исследований по изучению гормонального статуса у этой группы детей.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать особенности содержания висфатина и лептина у крупновесных к сроку гестации новорожденных и их матерей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено медицинское наблюдение и обследование и проанализирована медицинская документация 54 новорожденных детей, рожденных в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» в период с 2020 по 2021 г. Среди обследованных – 28/54 (51,9%) девочек и 26/54 (48,1%) мальчиков. Дети разделены на 2 группы: группа 1 (Гр1) – крупновесные к сроку гестации новорожденные (n=30), группа 2 (Гр2) – группа сравнения, дети с соответствующим сроку гестации физическим развитием (n=24).

При оценке антропометрического статуса дополнительно рассчитан показатель z-score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от медианы эталонной популяции по отношению к возрасту и полу. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле Кетле (отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат). Для расчета производных антропометрических показателей и оценки физического развития новорожденных использовали программу INTERGROWTH-21st [20].

Группы были сопоставимы по полу и сроку гестации. Гестационный возраст крупновесных к сроку гестации новорожденных и детей группы сравнения не имел достоверных отличий и колебался от 37,0 до 41,0 недели. Средний срок гестации составил $39,44 \pm 1,06$ недели. Характеристика новорожденных исследуемых групп представлена в табл. 1. В группе крупновесных детей мальчиков было 16 (53,3%), девочек – 14 (46,7%). В соответствии с критериями включения у макросомов были значимо ($p < 0,001$) выше все прямые антропометрические показатели: масса и длина тела, окружности головы и груди (табл. 1). Показатели массы тела (МТ) при рождении новорожденных основной группы превышали 90 перцентиль и составили $97,8 \pm 2,6$, что было значимо выше аналогичного показателя детей группы сравнения ($64,5 \pm 20,3$, $p < 0,001$). Z-score массы тела к возрасту макросомов составил $2,30 \pm 0,60$, у новорожденных группы сравнения – $0,42 \pm 0,65$ ($p < 0,001$). Производный показатель физического развития ИМТ также был статистически значимо выше у крупновесных к сроку гестации детей.

Данные анамнеза матерей, состояния здоровья и результатов лабораторно-инструментального обследования новорожденных детей получены путем выкопировки результатов обследования из медицинской документации: форма № 112/у «История развития ребенка»; форма № 096/у «История родов»; форма № 097/у «История развития новорожденного»; форма № 113/у «Обменная карта», форма № 003/у-07 «Медицинская карта стационарного пациента». Критерии включения: доношенные новорожденные, родившиеся и получавшие лечение в неонатальном периоде в РНПЦ «Мать и дитя»; отсутствие отказа женщины от использования данных в исследовании. Критерии исключения: новорожденные от матерей с наличием сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, онкологическими заболеваниями, употреблением психоактивных веществ; дети из многоплодной

Таблица 1

Характеристика новорожденных детей обследованных групп, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	Группы новорожденных		Статистическая значимость различий
	Группа 1, n=30	Группа 2, n=24	
Гестационный возраст, недели	39,5 [38,5; 40,5]	39,5 [38,8; 40,5]	U=359,0; p=0,993
Пол, абс. ч. (%): – женский – мужской	14 (46,7) 16 (53,3)	14 (58,3) 10 (41,7)	$\chi^2 = 0,33$; p=0,563
Масса тела (МТ), г	4315,0±247,8	3413,3±299,3	t=12,1; p<0,001
Перцентили МТ	97,8±2,6	64,5±20,3	t=8,9; p<0,001
Z-score МТ	2,30±0,60	0,42 ±0,65	t=11,1; p<0,001
Длина тела (ДТ), см	56,0 [55,0; 57,0]	53,0 [52,0; 54,0]	U=76,5; p<0,001
Перцентили ДТ	100,0 [99,9; 100,0]	99,0 [94,6; 99,7]	U=88,0; p<0,001
Z-score ДТ	3,55 [3,05; 3,98]	2,32 [1,61; 2,71]	U=89,0; p<0,001
ИМТ, кг/м ²	13,90 [13,30; 14,30]	12,40 [11,55; 12,65]	U=45,5; p<0,001
Перцентили ИМТ	64,2 [48,7; 75,9]	20,5 [5,9; 26,8]	U=45,0; p<0,001
Z-score ИМТ	0,36 [-0,03; 0,70]	-0,83 [-1,58; -0,62]	U=44,5; p<0,001
Окружность головы (ОГ), см	36,0 [36,0; 37,0]	35,0 [34,0; 35,0]	U=77,5; p<0,001
Окружность груди, см	36,0 [35,0; 36,0]	34,0 [33,0; 34,0]	U=54,5; p<0,001

Table 1

Characteristics of newborns in the study groups, Me [Q25; Q75]

Parameter	Groups of newborns		Statistical significance
	Group 1, n=30	Group 2, n=24	
Gestational age, weeks	39.5 [38.5; 40.5]	39.5 [38.8; 40.5]	U=359.0; p=0.993
Sex, n (%): – female – male	14 (46.7) 16 (53.3)	14 (58.3) 10 (41.7)	$\chi^2 = 0.33$; p=0.563
Body weight (BW), g	4315.0±247.8	3413.3 ±299.3	t=12.1; p<0.001
BW percentiles	97.8±2.6	64.5 ±20.3	t=8.9; p<0.001
BW z-score	2.30±0.60	0.42 ±0.65	t=11.1; p<0.001
Body length (BL), cm	56.0 [55.0; 57.0]	53.0 [52.0; 54.0]	U=76.5; p<0.001
BL percentiles	100.0 [99.9; 100.0]	99.0 [94.6; 99.7]	U=88.0; p<0.001
BL z-score	3.55 [3.05; 3.98]	2.32 [1.61; 2.71]	U=89.0; p<0.001
BMI, kg/m ²	13.90 [13.30; 14.30]	12.40 [11.55; 12.65]	U=45.5; p<0.001
BMI percentiles	64.2 [48.7; 75.9]	20.5 [5.9; 26.8]	U=45.0; p<0.001
BMI z-score	0.36 [-0.03; 0.70]	-0.83 [-1.58; -0.62]	U=44.5; p<0.001
Head circumference (HC), cm	36.0 [36.0; 37.0]	35.0 [34.0; 35.0]	U=77.5; p<0.001
Chest circumference, cm	36.0 [35.0; 36.0]	34.0 [33.0; 34.0]	U=54.5; p<0.001

беременности; наличие выявленной хромосомной патологии, генетических заболеваний и болезней обмена у новорожденного. Тип исследования – «случай – контроль». Используются клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования.

Программа исследования, карта обследования новорожденных детей, форма информированного согласия для выполнения исследований одобрены и утверждены на заседании комитета по этике при ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (протокол № 3 от 28.05.2020).

Заборы крови у обследованных новорожденных детей проводили из пуповины при рождении, у женщин – накануне родов. Содержание висфатина и лептина определяли в пуповинной крови детей и сыворотке крови их матерей методом ИФА с использованием наборов «Phoenix pharmaceuticals» (США) и «DRG International Inc» (Германия). Исследование адипокинов выполнено в лаборатории биохимических методов исследования НИЧ УО «Белорусский государственный медицинский университет». Постановку реакций проводили в соответствии с инструкциями по применению.

Полученные результаты обработаны параметрическими и непараметрическими методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 10 (№ ВХХR207F38350FA-D). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова – Смирнова. Для переменных с нормальным распределением оценивали такие параметры, как среднее значение и среднее квадратическое отклонение ($M \pm SD$). Для величин, имеющих распределение, отличное от нормального, рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах [Q_{25} ; Q_{75}]. Для определения статистически значимых количественных различий между группами использовали критерии Стьюдента (t) или Манна – Уитни (U) соответственно. Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод хи-квадрата с поправкой Йейтса (χ^2_{Y}) или точный критерий Фишера (F). Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Различия в группах считались значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности анамнеза матерей новорожденных исследуемых групп представлены в табл. 2. Прегравидарный ИМТ в Гр1 был равен 23,8 [21,2; 30,8] кг/м², в Гр2 – 22,8 [19,2; 26,3] кг/м², $p=0,104$. Оценка исходного прегравидарного ИМТ матерей проводилась на основании рекомендаций ВОЗ: нормальный ИМТ – 18,5–24,99 кг/м², избыточная масса тела при ИМТ, равном 25–29,99 кг/м², ожирение – 30 кг/м² и более. Частота регистрации прегравидарных избыточной массы тела и ожирения оказалась сопоставимой ($p=0,588$). Женщин с прегравидарным дефицитом МТ не было. Сводная информация о материнских факторах осложненного течения беременности и, соответственно, развития патологии у плода и новорожденного свидетельствует об отсутствии значимых различий, что во многом определяется размером выборки.

Таблица 2

Анамнестические данные матерей обследованных новорожденных, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Матери новорожденных детей		Статистическая значимость различий
	Группа 1, n=30	Группа 2, n=24	
Возраст, лет	31,0 [29,0; 33,0]	32,0 [27,0; 35,0]	U=358,0; p=0,979
Беременность по счету	2,5 [2,0; 4,0]	2,0 [1,5; 3,0]	U=396,5; p=0,373
Роды по счету	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]	U=315,0; p=0,439
Способ родоразрешения: – per vias naturalis, абс. (%) – кесарево сечение, абс. (%)	13 (43,3) 17 (56,7)	11 (45,8) 13 (54,2)	$\chi^2_{(1)}=0,01$; p=0,924
Многоводие, абс. (%)	3 (10,0)	1 (4,2)	F=0,01; p=0,620
Преэклампсия, отеки беременных, абс. (%)	6 (20,0)	1 (4,2)	F=0,05; p=0,117
Гестационный сахарный диабет, абс. (%)	4 (13,3)	1 (4,2)	F=0,02; p=0,367
Прегравидарный ИМТ, кг/м ²	23,8 [21,2; 30,8]	22,8 [19,2; 26,3]	U=266,0; p=0,104
Прегравидарные избыточная масса тела / ожирение, абс. (%)	12 (40,0)	7 (29,2)	$\chi^2_{(1)}=0,29$; p=0,588
Прибавка массы тела за беременность, кг	13,0 [10,0; 15,0]	13,6 [11,0; 15,0]	U=355,5; p=0,944
Рост, м	1,67 [1,64; 1,70]	1,68 [1,65; 1,71]	U=343,0; p=0,774
Прегравидарная масса тела, кг	67,0 [60,0; 86,0]	64,5 [54,5; 71,0]	U=273,0; p=0,132
Масса тела накануне родов, кг	79,0 [74,0; 95,0]	75,5 [67,5; 86,0]	U=251,0; p=0,059

Table 2

Anamnestic data of mothers of examined newborns, Me [Q25; Q75]

Parameter	Mothers of newborns		Statistical significance
	Group 1, n=30	Group 2, n=24	
Age, years	31.0 [29.0; 33.0]	32.0 [27.0; 35.0]	U=358.0; p=0.979
Current number of pregnancy	2.5 [2.0; 4.0]	2.0 [1.5; 3.0]	U=396.5; p=0.373
Current number of childbirth	2.0 [1.0; 3.0]	2.0 [1.0; 2.0]	U=315.0; p=0.439
Childbirth methods: – per vias naturalis, abs. (%) – cesarean section, abs. (%)	13 (43.3) 17 (56.7)	11 (45.8) 13 (54.2)	$\chi^2_{(1)}=0.01$; p=0.924
Polyhydramnios, abs. (%)	3 (10.0)	1 (4.2)	F=0.01; p=0.620
Preeclampsia, edema of pregnant women, abs. (%)	6 (20.0)	1 (4.2)	F=0.05; p=0.117
Gestational diabetes mellitus, abs. (%)	4 (13.3)	1 (4.2)	F=0.02; p=0.367
Pre-pregnancy BMI, kg/m ²	23.8 [21.2; 30.8]	22.8 [19.2; 26.3]	U=266.0; p=0.104
Pregavid overweight / obesity, abs. (%)	12 (40.0)	7 (29.2)	$\chi^2_{(1)}=0.29$; p=0.588
Gestation weight gain, kg	13.0 [10.0; 15.0]	13.6 [11.0; 15.0]	U=355.5; p=0.944
Height, m	1.67 [1.64; 1.70]	1.68 [1.65; 1.71]	U=343.0; p=0.774
Pre-pregnancy body weight, kg	67.0 [60.0; 86.0]	64.5 [54.5; 71.0]	U=273.0; p=0.132
Body weight just before childbirth, kg	79.0 [74.0; 95.0]	75.5 [67.5; 86.0]	U=251.0; p=0.059

Результаты анализа показателей адипокинового статуса новорожденных и их матерей представлены в табл. 3 и 4. Содержание лептина пуповинной крови крупновесных новорожденных значительно превышало аналогичный показатель детей группы сравнения и составило 13,10 [6,40; 28,84] нг/мл в Гр1 и 5,04 [3,80; 10,00] нг/мл в Гр2, p=0,006, что согласуется с результатами исследования других авторов [12, 13]. Содержание висфатина пуповинной крови не имело значимых различий и составило 10,25 [9,20; 14,00] нг/мл у младенцев Гр1 против 9,10 [8,00; 14,00] нг/мл у новорожденных Гр2, p=0,257.

Содержание висфатина сыворотки крови матерей крупновесных новорожденных было статистически значимо ниже показателя матерей

Таблица 3

Содержание гормонов в пуповинной крови у новорожденных детей обследованных групп, Me [25%; 75%]

Показатель	Группы новорожденных		Статистическая значимость различий
	Группа 1	Группа 2	
Висфатин, нг/мл	n=30 10,25 [9,20; 14,00]	n=24 9,10 [8,00; 14,00]	U=294,5; p=0,257
Лептин, нг/мл	n=24 13,10 [6,40; 28,84]	n=19 5,04 [3,80; 10,00]	U=116,0; p=0,006

Table 3

The content of hormones in the umbilical cord blood in newborns of the examined groups, Me [25%; 75%]

Parameter	Groups of newborns		Statistical significance
	Group 1	Group 2	
Visfatin, ng/ml	n=30 10.25 [9.20; 14.00]	n=24 9.10 [8.00; 14.00]	U=294.5; p=0.257
Leptin, ng/ml	n=24 13.10 [6.40; 28.84]	n=19 5.04 [3.80; 10.00]	U=116.0; p=0.006

новорожденных группы сравнения (8,80 [7,80; 10,50] нг/мл против 11,75 [9,20; 21,50] нг/мл, $p=0,005$). Возможно, это обусловлено особенностями течения беременности и родоразрешения у данной категории женщин. Уровни сывороточного лептина их матерей составили 18,00 [11,60; 26,03] и 14,20 [9,80; 21,00] нг/мл соответственно, $p=0,258$.

Выполнен корреляционный анализ связи гормональной адаптации крупновесных новорожденных и антропометрических показателей при рождении, результаты представлены в табл. 5. При проведении корреляционного анализа взаимосвязи гормональной адаптации и антропометрических показателей была выявлена статистически значимая связь лептина пуповинной крови и большинства прямых и производных показателей крупновесных новорожденных. Связь висфатина пуповинной крови и антропометрических параметров не достигла уровней статистической значимости.

Таблица 4

Содержание гормонов сыворотки крови матерей новорожденных исследуемых групп, Me [Q25; Q75]

Показатель	Матери новорожденных детей		Статистическая значимость различий
	Группа 1	Группа 2	
Висфатин, нг/мл	n=30 8,80 [7,80; 10,50]	n=24 11,75 [9,20; 21,50]	U=202,5; p=0,005
Лептин, нг/мл	n=29 18,00 [11,60; 26,03]	n=19 14,20 [9,80; 21,00]	U=221,0; p=0,258

Table 4

The content of hormones in the blood serum of mothers of newborns in the analyzed groups, Me [Q25; Q75]

Parameter	Mothers of newborns		Statistical significance
	Group 1	Group 2	
Visfatin, ng/ml	n=30 8.80 [7.80; 10.50]	n=24 11.75 [9.20; 21.50]	U=202.5; p=0.005
Leptin, ng/ml	n=29 18.00 [11.60; 26.03]	n=19 14.20 [9.80; 21.00]	U=221.0; p=0.258

Таблица 5

Корреляции концентрации гормонов пуповинной крови и антропометрических показателей у крупновесных к сроку гестации новорожденных детей

Гормон	Антропометрические показатели новорожденных						
	МТ, г	Z-score МТ	ДТ, см	Z-score ДТ	ИМТ, кг/м ²	Z-score ИМТ	ОГ, см
Висфатин, нг/мл	0,039	0,144	-0,095	0,145	-0,071	-0,100	-0,299
Лептин, нг/мл	0,545*	0,531*	0,124	0,444*	0,417*	0,456*	0,151

Примечание: * связь показателей статистически значима ($p < 0,05$).

Table 5

Correlations of concentration of umbilical cord blood hormones and anthropometric parameters in large for gestational age newborns

Hormone	Anthropometric parameters of newborns						
	BW, g	BW z-score	BL, cm	Z-score BL	BMI, kg/m ²	Z-score BMI	HC, cm
Visfatin, ng/ml	0.039	0.144	-0.095	0.145	-0.071	-0.100	-0.299
Leptin, ng/ml	0.545*	0.531*	0.124	0.444*	0.417*	0.456*	0.151

Note: * the relationship between indicators is statistically significant ($p < 0.05$).

В Гр1 установлены прямые корреляционные связи между содержанием лептина сыворотки у матери и уровнем лептина в пуповинной крови ($r=0,477$, $p < 0,05$). В группе сравнения уровень висфатина матери ассоциирован с висфатином пуповинной крови ($r=0,406$, $p < 0,05$).

Крупновесные к сроку гестации новорожденные были разделены на 2 подгруппы: Гр1а ($n=18/30$, 60,0%) – от матерей с нормальным прегравидарным ИМТ, Гр1б ($n=12/30$, 40,0%) – от матерей с прегравидарными ожирением или избытком массы тела. При внутригрупповом анализе показателей висфатина в диаде «мать – дитя» нами не выявлено статистически значимых различий ($p=0,512$ и $p=0,539$ соответственно). Отсутствие влияния прегравидарного нарушения жирового обмена у женщин на гормональную реакцию, вероятно, связано с малым размером выборки и требует дальнейшего изучения. Уровни лептина сыворотки крови матерей Гр1а были значимо ниже аналогичного показателя матерей Гр1б (12,70 [7,00; 19,00] нг/мл против 25,00 [18,00; 33,50] нг/мл, $U=42,0$, $p=0,011$), что соответствует результатам других исследователей [14]. Уровень лептина пуповинной крови новорожденных Гр1а составил 10,15 [4,60; 15,60] ммоль/л, что статистически значимо отличалось от аналогичного показателя детей Гр1б (20,28 [12,40; 30,00] ммоль/л, $U=43,5$, $p=0,047$).

Проведен анализ корреляционных связей между антропометрическими характеристиками крупновесных новорожденных и анализируемыми маркерами адипокинового статуса с учетом величины прегравидарного ИМТ женщины. В подгруппе Гр1а установлена корреляционная связь между уровнями лептина пуповинной крови новорожденных и z-score длины тела ($r=0,579$, $p < 0,05$) и перцентильями длины тела при рождении ($r=0,575$, $p < 0,05$), между концентрацией висфатина в пуповинной крови и окружностью грудной клетки новорожденных ($r=-0,512$, $p < 0,05$). В подгруппе матерей с прегравидарной избыточной массой тела или ожирением прослежены ассоциации между гестационной прибавкой массы тела и уровнями висфатина ($r=-0,680$, $p < 0,05$), лептина ($r=0,659$, $p < 0,05$) их сыворотки крови. В подгруппе Гр1б выявлены статистически значимые взаимосвязи между уровнями лептина пуповинной крови новорожденных и МТ ($r=0,671$, $p < 0,05$), ИМТ ($r=0,866$, $p < 0,05$), перцентильями ИМТ ($r=0,857$, $p < 0,05$) и z-score ИМТ при рождении ($r=0,858$, $p < 0,05$).

В данной подгруппе установлена также отрицательная корреляционная связь между висфатином сыворотки крови женщины и МТ новорожденных ($r=-0,434$, $p<0,05$), перцентилями МТ ($r=-0,688$, $p<0,05$), z-score МТ при рождении ($r=-0,687$, $p<0,05$). Наши данные согласуются с данными проведенных ранее исследований, свидетельствующих, что у женщин с повышенным ИМТ до беременности уровни висфатина отрицательно коррелировали с ростом плода [21]. Таким образом, особенности внутриутробной среды, обусловленные материнскими изменениями во время беременности, могут оказывать влияние на метаболизм адипоцитокинов у крупновесных новорожденных, что может объяснить их различия в гормональном статусе и антропометрии при рождении.

■ ВЫВОДЫ

1. У крупновесных новорожденных выявлены значимо более высокие уровни лептина пуповинной крови по сравнению с детьми, имевшими физическое развитие, соответствующее гестационному возрасту. Уровень висфатина сыворотки матерей крупновесных к сроку гестации был значимо ниже показателя группы сравнения ($p=0,005$). Полученные результаты подтверждают положение, что лептин и висфатин могут иметь существенный вклад в формировании макросомии при гестации и развитии доношенных новорожденных.
2. Установлено наличие значимых положительных корреляционных взаимосвязей концентрации лептина пуповинной крови детей и прямых и производных антропометрических параметров при рождении (r от $+0,417$ до $+0,545$).
3. В группе крупновесных новорожденных выявлены положительные корреляционные связи между содержанием лептина сыворотки у матери и уровнем лептина в пуповинной крови ($r=0,477$, $p<0,05$). В группе сравнения уровень висфатина сыворотки матери ассоциирован с висфатином пуповинной крови ($r=0,406$, $p<0,05$).
4. При внутригрупповом анализе в диаде «мать – дитя» с учетом величины прегравидарного ИМТ женщин не выявлено статистически значимых различий содержания висфатина. Уровень лептина пуповинной крови крупновесных новорожденных от матерей с прегравидарным ожирением был достоверно выше показателя детей женщин с нормальной массой тела ($p=0,047$), что было характерно и для концентраций лептина сыворотки крови матерей ($p=0,011$).
5. При внутригрупповом анализе у новорожденных с макросомией выявлен ряд статистически значимых корреляционных взаимосвязей между изученными показателями адипоцитокинов матерей с прегравидарным повышением ИМТ более $25,0$ $\text{кг}/\text{м}^2$ и антропометрическими параметрами их детей. Гестационная прибавка массы тела ассоциирована с уровнями висфатина и лептина сыворотки крови этой категории матерей.
6. Выявленные статистически значимые различия концентраций лептина и висфатина в парах «мать – дитя», их взаимосвязи с клинико-антропометрическими параметрами обосновывают возможность применения данных гормонов в качестве маркеров при прогнозировании формирования нарушений обменных процессов и пищевого поведения у крупновесных к сроку гестации новорожденных детей.

Вклад авторов: концепция – Прилуцкая В.А.; сбор материала – Прилуцкая В.А., Гончарик А.В.; написание текста – Прилуцкая В.А.; редактирование – Прилуцкая В.А., Сукало А.В.

Authors' contribution: research concept and design – Prylutskaya V.; collection of material – Prylutskaya V., Goncharik A.; writing the text – Prylutskaya V.; editing – Prylutskaya V., Sukalo A.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sukalo A.V., Yelenevskaya G.F., Prylutskaya V.A. (2016) *Bol'shevesnyye novorozhdennyye deti. Perspektivy fizicheskogo razvitiya i sostoyaniya zdorov'ya* [Large for gestational age newborns: prospects of physical development and health]. Minsk: Belaruskaya navuka, 87 p. (in Russian)
2. Sondik E.J., Madans J.H. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision. Division of Vital Statistics. WHO. 2011. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/misc/classification_diseases2011.pdf. (accessed September 12, 2020).
3. Martin J.A., Hamilton B.E., Sutton P.D., Ventura S.J., Mathews T.J., Osterman M.J. (2010) Division of Vital Statistics et al. Births: Final Data for 2008. *Natl. Vital. Stat. Rep.*, vol. 59, no 1, pp. 1–72. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr59/nvsr59_01.pdf (accessed October 24, 2020).
4. Martin J.A., Hamilton B.E., Osterman M.J., Driscoll A.K., Mathews T.J. (2017) Births: Final Data for 2015. *Natl. Vital. Stat. Rep.*, vol. 66, no 1. PMID: 28135188.
5. Surkan P.J., Hsieh C.C., Johansson A.L., Dickman P.W., Cnattingius S. (2004) Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstet Gynecol.*, vol. 104, no 4, pp. 720–726. doi: 10.1097/01.AOG.0000141442.59573.cd.
6. Hadfield R.M., Lain S.J., Simpson J.M., Ford J.B., Raynes-Greenow C.H., Morris J.M., Roberts C.L. (2009) Are babies getting bigger? An analysis of birthweight trends in New South Wales, 1990–2005. *Med J Aust.*, vol. 190, no 6, pp. 312–315. doi: 10.5694/j.1326-5377.2009.tb02420.x.
7. Ghosh R.E., Berild J.D., Sterrantino A.F., Toledano M.B., Hansell A.L. (2018) Birth weight trends in England and Wales (1986–2012): babies are getting heavier. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 103, no 3, pp. F264–F270. doi: 10.1136/archdischild-2016-311790.
8. Sukalo A.V., Prylutskaya V.A. (2014) Chastota rozhdeniya i zabolevaemost' krupnovesnykh novorozhdennykh detey v gorode Minska za 2014–2013 gody [The frequency of birth and morbidity of large for gestational age newborns in the city of Minsk in 2014–2013]. *Meditsinskaya panorama*, no 8 (152), pp. 3–6.
9. Coelho M., Oliveira T., Fernandes R. (2013) Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of medical science: AMS*, vol. 9, no 2, pp. 191–200. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33181>.
10. Münzberg H., Morrison C.D. (2015) Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*, vol. 64, no 1, pp.13–23. doi: 10.1016/j.metabol.2014.09.010.
11. Hoggard N., Hoggarty P., Thomas L., Lea R.G. (2001) Leptin expression in placental and fetal tissues: does leptin have a functional role? *Biochemical Society Transactions*, vol. 29, pp. 57–62. doi:10.1042/bst0290057.
12. Marino-Ortega L.A., Molina-Bello A., Polanco-García J.C., Muñoz-Valle J.F., Salgado-Bernabé A.B., Guzmán-Guzmán I.P., Parra-Rojas I. (2015) Correlation of leptin and soluble leptin receptor levels with anthropometric parameters in mother-newborn pairs. *Int J Clin Exp Med.*, vol. 8, no 7, pp. 11260–11267.
13. Bagias C., Sukumar N., Weldeselassie Y., Oyebo O., Saravanan P. (2021) Cord blood adipocytokines and body composition in early childhood: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 18, no 4, pp. 1897. doi: 10.3390/ijerph18041897.
14. Simpson J., Smith A.D., Fraser A., Sattar N., Lindsay R.S., Ring S.M., Tilling K., Davey S.G., Lawlor D.A., Nelson S.M. (2017) Programming of adiposity in childhood and adolescence: associations with birth weight and cord blood adipokines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 102(2), pp. 499–506. doi: 10.1210/jc.2016-2342.
15. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M., Segawa K., Tanaka M., Kishimoto K., Matsuki Y., Murakami M., Ichisaka T., Murakami H., Watanabe E., Takagi T., Akiyoshi M., Ohtsubo T., Kihara S., Yamashita S., Makishima M., Funahashi T., Yamanaka S., Hiramoto S., Matsuzawa Y., Shimomura I. (2005) Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, vol. 307(5708), pp. 426–430. doi: 10.1126/science.1097243.
16. Bottcher Y., Teupser D., Enigk B., Berndt J., Kloting N., Schon M.R., Thiery J., Bluher M., Stumvoll M., Kovacs P. (2006) Genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) and its relation to glucose metabolism and fat-depot-specific messenger ribonucleic acid expression in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, no 7, pp. 2725–2731. doi: org/10.1210/jc.2006-0149.
17. Mazaki-Tovi S., Romero R., Kusanovic J.P., Vaisbuch E., Erez O., Than N.G., Chaiworapongsa T., Nhan-Chang C.L., Pacora P., Gotsch F., Yeo L., Kim S.K., Edwin S.S., Hassan S.S., Mittal P. (2009) Maternal visfatin concentration in normal pregnancy. *J. Perinat. Med.*, vol. 37, no 3, pp. 206–217. doi:10.1515/JPM.2009.054
18. Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., Cuppari C., Salpietro V., Filippelli M., Chirico V., Gitto E., Salpietro C., Arrigo T. (2015) The role of visfatin in pregnancy, complications and procreation. *J. Pediatr. Biochem.*, vol. 5, no 1, pp. 2–7. doi: 10.1055/s-0035-1554783.
19. Prylutskaya V.A., Sukalo A.V., Solntsova A.V., Aksyonova E.A., Piskun T.A. (2020) Visfatin i rezistin: rol' v norme i pri patologii [Visfatin and resistin: role in health and disease]. *Ukrainskiy zhurnal detskoy endokrinologii*, no 2, pp. 14–23. <http://doi.org/10.30978/UJPe2020-2-14>. (in Russian).
20. The Global Health network [electronic resource]. Available at: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/> (accessed May 10, 2021).
21. Wnuk A., Stangret A., Wątroba M., Platek A.E., Skoda M., Cendrowski K., Sawicki W., Szukiewicz D. (2020) Can adipokine visfatin be a novel marker of pregnancy-related disorders in women with obesity? *Obesity Reviews*, vol 21, e13022. Available at: <https://doi.org/10.1111/obr.13022>

Подана/Submitted: 11.08.2021

Принята/Accepted: 20.09.2021

Контакты/Contacts: 2489861@rambler.ru

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.3.005>
УДК 616.3/.4:575.174.015.3:616.896-053.2

Бизюкевич С.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Biziukevich S.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Перинатальные факторы риска развития расстройств аутистического спектра у детей и их взаимосвязь с полиморфизмом генов фолатного цикла

Perinatal Risk Factors for Autism Spectrum Disorders in Children and Their Relationship with Folate Cycle Gene Polymorphism

Резюме

Цель. Изучить влияние перинатальных факторов на риск развития расстройств аутистического спектра (РАС) у детей и их взаимосвязь с полиморфизмом генов фолатного цикла.

Материалы и методы. Проведен анализ перинатальных факторов риска развития РАС у 102 детей с аутизмом и у 85 психически здоровых детей в возрасте от 2 до 10 лет за период с сентября 2017 г. по июнь 2020 г. Изучена взаимосвязь перинатальных факторов риска развития РАС с полиморфизмом генов фолатного цикла у детей с РАС. В исследовании использовались методы описательной статистики. Для сравнения двух независимых групп в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна – Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона и таблиц сопряженности.

Результаты. В результате исследования выявлен высокий процент случаев перинатального риска у детей с расстройствами аутистического спектра, где наибольшее значение имеет острая и хроническая гипоксия плода. Отмечены статистически значимые распределения мутантных гомозиготных вариантов генов MTHFR C677T и MTRR A66G у детей с РАС.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют влияние перинатальных факторов на риск развития РАС, которые в комбинации с генетическими и биохимическими факторами уязвимости могут стать триггером в возникновении психических расстройств, в том числе и расстройств аутистического спектра.

Ключевые слова: перинатальные факторы, беременность, роды, гены, аутизм.

Abstract

Purpose. To study the influence of perinatal factors on the risk of development of autism spectrum disorders (ASD) in children and their relationship with the polymorphism of folate cycle genes.

Materials and methods. There was conducted the analysis of perinatal risk factors of the development of ASD in 102 children with autism and 85 mentally healthy children aged from 2 to 10 years for the period from September 2017 to June 2020. The relationship between perinatal risk factors of development of ASD and folate cycle gene polymorphism in children with ASD was

studied. The descriptive statistics methods were used in the study. The Mann – Whitney U-test was used to compare two independent groups in cases where there were no signs of the normal data distribution. The nominal data were compared using Pearson's χ^2 criterion and conjugacy tables.

Results. The study revealed the high percentage of cases of perinatal risk in children with autism spectrum disorders, where acute hypoxia and chronic fetal one are the most important. Statistically significant distributions of mutant homozygous variants of the MTHFR C677T and MTRR A66G genes were observed in children with ASD.

Conclusion. The results demonstrate the influence of perinatal factors on the risk of development of ASD, which, in combination with genetic and biochemical vulnerability factors, can become a trigger in the occurrence of mental disorders, including autism spectrum disorders.

Keywords: perinatal factors, pregnancy, childbirth, genes, autism.

■ ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы расстройств аутистического спектра (РАС) обусловлена не только ростом аутистических расстройств во всем мире, но и отсутствием единой теории их патогенеза. Генетические механизмы развития расстройств аутистического спектра изучаются многими исследователями. Установлено, что мутации генов могут как иметь наследственную природу, так и возникать спонтанно [1]. В свою очередь, по мнению ученых, наличие мутаций тех или иных генов не являются непосредственным фактором риска развития РАС. Важным фактором риска, как полагают исследователи, является сила эффекта имеющихся мутаций [2]. Как объясняют ученые, мутаций может быть несколько, однако они не обладают достаточной силой эффекта, но способны накапливаться в клеточных структурах, передаваясь по наследству, впоследствии приводить к развитию РАС [2]. Тем не менее, мутации не возникают изолированно, а являются результатом ответной реакции организма на воздействие факторов внешней среды.

Накопленные научные данные не позволяют выделить какой-то отдельный внешний фактор, под влиянием которого неизбежно произойдет развитие РАС. Значимость влияния этих факторов определяется прежде всего тем, в какой момент он будет воздействовать и каким эффектом будет обладать [3, 4]. Самым значимым фактором риска развития РАС, по мнению ученых, считается возраст родителей на момент зачатия будущего ребенка [4], который может способствовать запуску генных и геномных мутаций, включающихся в процесс манифестации РАС. Вторым по значимости среди факторов риска по развитию расстройств аутистического спектра учеными признаны перинатальные факторы риска. Влияние таких факторов, как осложнения беременности (выраженный токсикоз, кровотечение, многоводие, маловодие, переносенная беременность, обвитие пуповиной, длительный безводный период); способ родоразрешения и осложнения во время родов; экстрагенитальные заболевания у матери (сердечно-сосудистые патологии, заболевания почек, эндокринопатии, анемия, острые и хронические инфекции при беременности), на антенатальный, интранатальный и ранний неонатальный периоды развития плода создает условия для формирования патогенетических механизмов развития расстройств аутистического спектра у ребенка [5–7].

В рамках иммунных теорий развития расстройств аутистического спектра многие ученые утверждают, что большое влияние на риск развития расстройств аутистического спектра оказывают вирусные инфекции, такие как: вирус краснухи, цитомегаловируса (ЦМВ), вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, перенесенные женщиной во время беременности. В ответ на инфицирование вирусным агентом иммунная реакция организма матери может приводить не только к развитию воспаления в плаценте, но и к аномальной активации Т- и В-лимфоцитов и сопровождаться избыточной продукцией цитокинов и антител, способных нарушать развитие головного мозга у плода, а именно тех областей головного мозга, которые ответственны за социально-коммуникативную функцию [8–12].

По мнению авторов, изучающих эндокринные нарушения у беременной женщины, патологии щитовидной и поджелудочной желез приводят к значимым метаболическим изменениям в системе «мать – плод» и рождению ребенка с различными психическими и поведенческими расстройствами [13–15]. Результаты научных исследований показали, что риск развития аутизма на 23% выше при наличии у матери сахарного диабета во время беременности. Метаболические нарушения при гипергликемии приводят к недостаточному кровообращению плаценты и не только влияют на сам процесс вынашивания ребенка, но и приводят к гипоксии и воздействию токсических метаболитов на функции развивающихся нейронов [15]. Тиреоидит с гипофункцией щитовидной железы и низкий уровень гормона тироксина (Т4) на ранних сроках беременности также повышают риск рождения ребенка с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), аутизмом, эпилепсией [13, 14, 16].

Акушерские патологии во время беременности также оказывают значимое влияние на риск развития расстройств аутистического спектра. В научных публикациях показано, что плацентарная недостаточность, преэклампсия, многоводие, маловодие, обвитие пуповиной, длительный безводный период, переношенная беременность приводят к внутриутробной или перинатальной гипоксии с развитием ишемии и рождению ребенка не только с неврологическими нарушениями, но и с социальным дефицитом [17–19].

Современные исследования в области перинатальной психиатрии отмечают, что естественное начало родовой деятельности во многом является более благоприятным условием для правильного формирования функций головного мозга. Ученые утверждают, что не только переношенная беременность оказывает неблагоприятное влияние на развитие головного мозга плода в связи с гипоксией, но и преждевременные роды повышают риск рождения детей с нервно-психическими нарушениями. Недоношенные дети более уязвимы к аллергическим, инфекционным и стрессовым факторам, которые могут стимулировать высвобождение аутоантител, тем самым способствуют развитию воспаления отдельных участков головного мозга и запуску патогенетического механизма развития РАС. Были выявлены циркулирующие аутоантитела против белков головного мозга у детей с РАС [20]. В других исследованиях зарубежных ученых показана прямая зависимость между стимуляцией родовой деятельности окситоцином и вероятностью

рождения детей с аутизмом [21]. Однако имеется исследование, в котором не найдено достоверной взаимосвязи между стимуляцией родов и риском развития РАС [22].

На сегодняшний день изучается взаимосвязь между длительностью кормления грудью и риском развития расстройств спектра аутизма. По мнению авторов Ping Tao Tseng, Yen Wen Chen, Brendon Stubbs, Andre Carvalho и других, длительное кормление грудью (не менее 6 месяцев) снижает риск аутистических проявлений [23]. Физиологические механизмы влияния грудного вскармливания на риск развития РАС имеют различные объяснения [23]. С одной стороны, у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, происходит увеличение уровня инсулиноподобного фактора роста (IGF) в сыворотке крови, который участвует в синтезе миелина, необходимого для эффективной передачи нервного импульса, а с другой – грудное вскармливание способствует формированию правильной иммунной реактивности у ребенка. У детей, получающих грудное вскармливание, отмечался более высокий процент содержания интерлейкинов (IL-4) и Т-хелперов (Th1) в крови, которые способствовали синтезу интерферона-гамма (IFN- γ), ответственному за «правильный противовирусный иммунитет». Как отмечают авторы, дети с РАС имели низкие уровни интерлейкинов (IL-4), Т-хелперов (Th1) и периферического интерферона-гамма (IFN- γ) [23].

Исходя из современных научных представлений, изолированное влияние внешнего фактора не приводит к возникновению РАС, но вызывает определенные каскадные процессы, которые ведут к расстройствам развития в целом и РАС в особенности. Одним из путей реализации этого механизма является генетический полиморфизм ферментов фолатного цикла. В зарубежных научных исследованиях последних лет установлено влияние гомозиготных аллельных форм полиморфизмов генов фолатного цикла (MTR A2756G и MTHFR C677T) на риск развития РАС [24, 25]. В результате нашего исследования выявлено, что гены MTHFR C677T и MTRR A66G, а именно мутантные гомозиготы данных генов (Т/Т и G/G), являются значимыми факторами, оказывающими влияние на риск развития расстройств аутистического спектра у детей [26]. Украинские ученые в своих исследованиях объясняют механизм манифестации РАС у детей, имеющих мутации в генах фолатного цикла, через формирование иммунодефицитных состояний [27]. Основой такого иммунодефицита, как утверждают авторы, является аномально малое количество натуральных киллеров (NK) и натуральных Т-киллерных лимфоцитов (NKT). В связи с такой особенностью иммунодефицита дети с РАС имеют повышенную склонность к развитию аутоиммунных осложнений, которые могут приводить к повреждению головного мозга в результате развития аутоиммунной реакции к мозговым антигенам с формированием лейкоэнцефалопатии разной степени тяжести или в связи с нарушением внутриутробного развития нервной системы с возникновением нейроденегерации, включая склероз отдельных участков головного мозга [27].

В Республике Беларусь исследований, изучающих перинатальные факторы риска развития РАС и их взаимосвязь с полиморфизмом генов фолатного цикла, в доступной литературе найти не удалось, что определяет актуальность настоящего научного исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить перинатальные факторы, взаимосвязь перинатальных факторов с полиморфизмом генов фолатного цикла и их влияние на риск развития РАС.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 185 человек в возрасте от 2 до 10 лет. Все обследуемые были разделены на две группы. В исследуемую группу (группа 1) вошли 102 ребенка с расстройствами аутистического спектра, проходивших стационарное обследование и лечение в детском отделении УЗ «ГОКЦ "Психиатрия-наркология"». В контрольную группу (группа 2) было включено 85 психически здоровых детей.

Выборка исследуемой и контрольной групп формировалась методом направленного отбора в соответствии со следующими критериями: письменное информированное согласие родителя или законного представителя пациента на участие в исследовании (одобрено комитетом по биомедицинской этике и деонтологии УО «Гродненский государственный медицинский университет»); наличие диагноза расстройства аутистического спектра (F84) в соответствии с исследовательскими диагностическими критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (для группы 1); возраст 2–10 лет. Критериями исключения являлись: отказ от участия в исследовании; сопутствующие соматические заболевания в остром периоде, полное отсутствие слуха и зрения.

Для анализа перинатальных факторов была разработана карта обследования, включающая: анамнестические сведения ребенка, особенности течения беременности и родов у матери. Учитывался способ родоразрешения и применения анестезии в родах. Изучались неблагоприятные факторы, выявленные в ранний неонатальный период развития детей. Оценивался характер и длительность грудного вскармливания ребенка.

В исследовании использовались стандартные методы описательной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы и нижнего и верхнего квартилей Me [25%-75%]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения двух независимых групп в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна – Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона и таблиц сопряженности. В случае перехода от таблиц сопряженности к анализу четырехпольных таблиц нами рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йетса. Силу связи между номинальными данными оценивали по величине коэффициента ассоциации (Кас. $\geq 0,5$). О взаимосвязи перинатальных факторов с вероятным риском развития расстройств аутистического спектра судили по величине отношения шансов (ОШ) с поправкой на доверительный интервал

(ДИ) в 95%. Различие сравниваемых величин считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Исследование проведено в соответствии с принципами клинической биоэтики. Конфликт интересов отсутствует.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структура группы детей с расстройствами аутистического спектра (группа 1) в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра представлена следующим образом: детский аутизм выявлен в 86 случаях (84,3%). У 14 исследуемых детей отмечался атипичный аутизм (13%). В 2 случаях (2%) выставлен диагноз синдрома Аспергера. Дети имели различный уровень интеллектуального развития, как соответствующий норме, так и с различными степенями интеллектуальной недостаточности.

В первую группу вошли 86 (84%) мальчиков и 16 (16%) девочек. Средний возраст мальчиков составил 5,0 [4,0–7,0] года, девочек – 4,5 [4,0–7,0]. В группе здоровых детей было 48 мальчиков (56%) и 37 девочек (44%). Средний возраст мальчиков 6,0 [4,0–7,5] года, девочек – 5,0 [3,0–7,0] года. По возрасту группы детей статистически не различались ($p > 0,05$). Средний возраст матерей к моменту рождения ребенка в группе детей с РАС составил 27,0 [18,0–39,0] года. В группе здоровых детей средний возраст матерей составил 25,0 [18,0–39,0] года. Средний возраст отцов в первой группе составил 29,5 [25,0–35,0] года. Во второй группе – 32 [26,0–36,0] года. Статистических различий по возрасту матери и отца в обеих группах не установлено ($p > 0,05$).

При анализе влияния патологических факторов на течение беременности в результате нашего исследования установлено, что в 44 случаях (43%) у матерей, имеющих детей с РАС, патологии в течение беременности протекала без влияния патологических факторов в 53 (62%) случаях. В 58 случаях (57%) на течение беременности у матерей первой группы оказывали влияние различные патологические факторы и их сочетания. Во второй группе влияние патологических факторов их сочетаний на течение беременности было выявлено в 32 случаях (37%) ($\chi^2 = 6,8573$, $df = 1$, $p = 0,00883$).

Характеристика патологических факторов, осложнивших протекание беременности в обеих группах, представлена в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, при сравнении акушерской патологии отмечено, что у матерей детей исследуемой группы достоверно чаще выявлялись следующие состояния: угроза прерывания беременности на ранних сроках (I и II триместр беременности), фетоплацентарная недостаточность и гестоз беременных. Так, угроза прерывания беременности у матерей детей с РАС наблюдалась в 37 случаях (36,2%), тогда как во второй группе этот показатель значительно ниже (11 случаев (13%)). При сравнении данных показателей были выявлены статистически значимые различия между группами ($\chi^2 = 13,229$, $df = 1$, $p = 0,0002$). В свою очередь показатель отношений шансов указывает на вероятный риск возникновения РАС при наличии у матери угрозы прерывания беременности (ОШ: 3,829, 95% ДИ: 1,807; 8,115), а коэффициент ассоциации Кас. 0,59 указывает на наличие прямой и умеренной связи между наличием

Таблица 1

Характеристика патологических факторов, осложнивших протекание беременности в обеих группах

Факторы, осложнившие протекание беременности	Группа 1 (n=102), абс. (%)	Группа 2 (n=85), абс. (%)	χ^2 , p
Токсоплазмоз	3 (2,9%)	2 (1,2%)	$\chi^2=0,062$, p=0,804
Уреаплазмоз	7 (6,8%)	7 (4,4%)	$\chi^2=0,126$, p=0,940
ЦМВ (цитомегаловирус)	5 (4,9%)	4 (1,8%)	$\chi^2=0,568$, p=0,451
ВПГ (вирус простого герпеса)	15 (14,7%)	16 (19%)	$\chi^2=0,043$, p=0,837
ВПЧ (вирус папилломы человека)	1 (0,98%)	4 (2,5%)	$\chi^2=0,043$, p=0,837
Угроза прерывания	37 (36,2%)	11 (13%)	$\chi^2=13,229$, p=0,0002*
ФПН (фетоплацентарная недостаточность)	17 (16,6%)	5 (6%)	$\chi^2=5,1944$, p=0,02*
Многоводие	2 (1,9%)	4 (5%)	$\chi^2=0,415$, p=0,520
Маловодие	2 (1,9%)	1 (2%)	$\chi^2=0,025$, p=0,874
Токсикоз	9 (8,8%)	10 (12%)	$\chi^2=0,439$, p=0,508
Гестоз	19 (18,6)	6 (7%)	$\chi^2=5,3575$, p=0,02*
ОРВИ	20 (19,6%)	17 (20%)	$\chi^2=0,004$, p=0,947
Анемия	6 (5,8%)	5 (5,8%)	$\chi^2=0,0001$, p=1,0
Гипотиреоз	6 (5,8%)	4 (4,7%)	$\chi^2=0,127$, p=0,722
Сахарный диабет	2 (1,9%)	1 (1,2%)	$\chi^2=0,025$, p=0,874
Пиелонефрит	6 (5,8%)	5 (5,8%)	$\chi^2=0,0001$, p=1,0
Холецистит	3 (2,9%)	1 (1,2%)	$\chi^2=0,043$, p=0,837
Гастрит	4 (3,9%)	4 (4,7%)	$\chi^2=0,070$, p=0,792
Хронический тонзиллит	6 (5,8%)	2 (2,3%)	$\chi^2=0,680$, p=0,410

Примечание: * p<0,05.

Table 1

Characteristics of pathological factors that complicated the course of pregnancy in both groups

Factors that complicated pregnancy	Group 1 (n=102) abs. (%)	Group 2 (n=85) abs. (%)	χ^2 , p chi-square, p
Toxoplasmosis	3 (2.9%)	2 (1.2%)	$\chi^2=0.062$, p=0.804
Ureaplasmosis	7 (6.8%)	7 (4.4%)	$\chi^2=0.126$, p=0.940
Cytomegalovirus	5 (4.9%)	4 (1.8%)	$\chi^2=0.568$, p=0.451
Simplex herpes virus	15 (14.7%)	16 (19%)	$\chi^2=0.043$, p=0.837
Human papillomavirus	1 (0.98%)	4 (2.5%)	$\chi^2=0.043$, p=0.837
Threat of interruption	37 (36.2%)	11 (13%)	$\chi^2=13.229$, p=0.0002*
Fetoplacental insufficiency	17 (16.6%)	5 (6%)	$\chi^2=5.1944$, p=0.02*
Polyhydramnios	2 (1.9%)	4 (5%)	$\chi^2=0.415$, p=0.520
Oligohydramnios	2 (1.9%)	1 (2%)	$\chi^2=0.025$, p=0.874
Morning sickness	9 (8.8%)	10 (12%)	$\chi^2=0.439$, p=0.508
Preeclampsia	19 (18.6)	6 (7%)	$\chi^2=5.3575$, p=0.02*
Acute respiratory viral infection	20 (19.6%)	17 (20%)	$\chi^2=0.004$, p=0.947
Anemia	6 (5.8%)	5 (5.8%)	$\chi^2=0.0001$, p=1.0
Hypothyroidism	6 (5.8%)	4 (4.7%)	$\chi^2=0.127$, p=0.722
Diabetes mellitus	2 (1.9%)	1 (1.2%)	$\chi^2=0.025$, p=0.874
Pyelonephritis	6 (5.8%)	5 (5.8%)	$\chi^2=0.0001$, p=1.0
Cholecystitis	3 (2.9%)	1 (1.2%)	$\chi^2=0.043$, p=0.837
Gastritis	4 (3.9%)	4 (4.7%)	$\chi^2=0.070$, p=0.792
Chronic tonsillitis	6 (5.8%)	2 (2.3%)	$\chi^2=0.680$, p=0.410

Note: * p<0.05.

угрозы прерывания во время беременности и риском рождения ребенка с РАС. Фетоплацентарная недостаточность при беременности у матерей в первой группе детей наблюдалась в 17 случаях (16,6%), что на 10,6% выше, чем у матерей второй группы детей – 5 случаев (6%). Статистические различия ($\chi^2=5,1944$, $df=1$, $p=0,02$) и показатели отношений шансов (ОШ: 3,200, 95% ДИ: 1,128; 9,079) указывают на влияние ФПН на риск развития расстройства аутистического спектра, а сила связи между данными факторами умеренная и прямая (Кас. 0,52) подтверждает влияние данного патологического фактора на риск развития РАС у ребенка. Статистически значимые показатели также были получены в группе детей с РАС у матерей, которым в течение беременности был выставлен диагноз гестоза ($\chi^2=5,3575$, $df=1$, $p=0,02$). Гестоз сопровождался повышением артериального давления, наличием отеков и появлением белка в моче у матерей, родивших детей с расстройствами аутистического спектра, и отмечался в 3 раза чаще, в 19 случаях (18,6%), по сравнению с течением беременности у матерей второй группы психически здоровых детей – в 6 случаях (7%). Риск развития РАС значительно выше у матерей, которым в процессе беременности выставлялся диагноз гестоза (ОШ: 3,3014, 95% ДИ: 1,145; 7,936), что подтверждается статистически значимой, умеренной и прямой связью между факторами (Кас. 0,52), т. е. риск развития РАС у ребенка возрастает при наличии гестоза во время беременности у матери.

Среди экстрагенитальной патологии в обеих группах статистически значимых различий по группам и взаимосвязи экстрагенитальной патологии во время беременности с риском развития РАС не выявлено ($p>0,05$).

Несмотря на высокий процент осложненной беременности и угрозы ее прерывания, дети обеих групп в большинстве случаев были рождены на сроке $39\pm 0,1$ недели беременности и не имели признаков морфофункциональной незрелости (табл. 2).

При сравнении полученных данных (табл. 2) статистически значимых различий между группами по сроку беременности, паритету беременности и родов, а также по характеру родоразрешения и факторов, осложнивших течение родов, в исследовании не было выявлено ($p>0,05$).

Дети исследуемой группы (группа 1) на момент рождения имели больший вес ($3432,2\pm 51,1$ кг) и статистически значимо отличались от детей контрольной группы (группа 2), вес которых к моменту рождения составил $3288\pm 59,5$ кг ($U=3584$, $p=0,0042$). В то время как отличий по росту на момент рождения у детей обеих групп не было ($51,3\pm 0,2$ см и $51,3\pm 0,3$ см соответственно) ($p>0,05$). Показатели оценки по шкале Апгар на первой и пятой минуте демонстрируют достоверно больший процент случаев выявленной острой и хронической гипоксии при рождении (от 7/8 баллов до ИВЛ/ИВЛ) – 35,3% случаев у детей с РАС, в отличие от здоровых детей контрольной группы – 12,2% случаев ($U=3285$, $p=0,0001$). В первой группе детей диагноз «гипоксия» был выставлен в 69 случаях (68%), что статистически значимо отличается в сравнении со второй группой детей ($\chi^2=46,847$, $df=1$, $p=0,00001$), так как в группе здоровых детей в неонатальном периоде гипоксия новорожденных отмечалась лишь в 15 случаях (18%). При анализе показателей отношений шансов с поправкой на 95% ДИ (ОШ: 9,758, ДИ 95%: 4,870; 19,552) можно

Таблица 2

Характеристика паритета беременности и родов, факторов, осложнивших течение родов у матерей в обеих группах детей

Параметр	Группа 1 (n=102), абс. (%)	Группа 2 (n=85), абс. (%)	χ^2 , p; U, p
Срок беременности			
32 недели	1 (0,9%)	–	$\chi^2=6,280404$, p=0,50742
34 недели	1 (0,9%)	–	
35 недель	2 (2%)	–	
37 недель	10 (10%)	13 (15%)	
38 недель	21 (21%)	20 (24%)	
39 недель	38 (37,2%)	24 (28%)	
40 недель	16 (16%)	17 (20%)	
41 неделя	13 (13%)	11 (13%)	
Паритет беременности			
Первая	53 (53%)	52 (61%)	U=4217,5, p=0,7508
Вторая	26 (25%)	23 (27%)	
Третья	15 (15%)	10 (12%)	
Четвертая	5 (5%)	–	
Пятая	1 (1%)	–	
Седьмая	1 (1%)	–	
Порядковый номер родов			
Первые	58 (57%)	35 (41%)	U=4301, p=0,0908
Вторые	33 (32,3%)	28 (33%)	
Третьи	11 (11%)	22 (26%)	
Способ родоразрешения			
Самостоятельные роды	71 (69%)	68 (80%)	$\chi^2=2,624316$, p=0,10524
Роды путем кесарева сечения (КС)	31 (30%)	17 (20%)	$\chi^2=2,107908$, p=0,14654
Экстренное КС с применением общей анестезии	10 (10%)	4 (5%)	$\chi^2=1,081568$, p=0,29835
Плановое КС с применением спинномозговой анестезии в родах	21 (20,5%)	13(15%)	$\chi^2=0,5538943$, p=0,45673
Осложнения в родах			
Длительный безводный период	8 (7,8%)	9 (7,5%)	U=0,0000, p=1,0
Преждевременное излитие околоплодных вод	12 (11,7%)	10 (6,2%)	U=27,000, p=1,0
Первичная слабость родовых сил	13 (17,7%)	11 (6,9%)	U=0,0000, p=1,0
Затяжные роды	6 (3,7%)	3 (1,8%)	U=0,0000, p=1,0
Отслойка нормально прикрепленной плаценты	2 (1,9%)	1 (0,62%)	U=6,0000, p=1,0
Кровотечение	5 (4,9%)	4 (2,5%)	U=0,0000, p=1,0

Table 2
Characteristics of the parity of pregnancy and childbirth, factors that complicate the course of childbirth in mothers in both groups

Parameter	Group 1 (n=102) abs. (%)	Group 2 (n=85) abs. (%)	Chi-square, p; Mann – Whitney criterion, p
Gestational age			
32 weeks	1 (0.9%)	–	$\chi^2=6.280404$, $p=0.50742$
34 weeks	1 (0.9%)	–	
35 weeks	2 (2%)	–	
37 weeks	10 (10%)	13 (15%)	
38 weeks	21 (21%)	20 (24%)	
39 weeks	38 (37.2%)	24 (28%)	
40 weeks	16 (16%)	17 (20%)	
41 weeks	13 (13%)	11 (13%)	
Pregnancy parity			
First	53 (53%)	52 (61%)	$U=4217.5$, $p=0.7508$
Second	26 (25%)	23 (27%)	
Third	15 (15%)	10 (12%)	
Fourth	5 (5%)	–	
Fifth	1 (1%)	–	
Seventh	1 (1%)	–	
Ordinal number of births			
First	58 (57%)	35 (41%)	$U=4301$, $p=0.0908$
Second	33 (32.3%)	28 (33%)	
Third	11 (11%)	22 (26%)	
Method of delivery			
Natural childbirth	71 (69%)	68 (80%)	$\chi^2=2.624316$, $p=0.10524$
Delivery by caesarean section (CS)	31 (30%)	17 (20%)	$\chi^2=2.107908$, $p=0.14654$
Emergency CS with general anesthesia	10 (10%)	4 (5%)	$\chi^2=1.081568$, $p=0.29835$
Scheduled CS with spinal anesthesia	21 (20.5%)	13 (15%)	$\chi^2=0.5538943$, $p=0.45673$
Complications in childbirth			
The long dry period	8 (7.8%)	9 (7.5%)	$U=0.0000$, $p=1.0$
Premature discharge of amniotic fluid	12 (11.7%)	10 (6.2%)	$U=27.0000$, $p=1.0$
Primary weakness of the ancestral forces	13 (17.7%)	11 (6.9%)	$U=0.0000$, $p=1.0$
Prolonged labor	6 (3.7%)	3 (1.8%)	$U=0.0000$, $p=1.0$
Detachment of the normally attached placenta	2 (1.9%)	1 (0.62%)	$U=6.0000$, $p=1.0$
Bleeding	5 (4.9%)	4 (2.5%)	$U=0.0000$, $p=1.0$

утверждать, что риск вероятного развития РАС значительно выше в том случае, если отмечался фактор, свидетельствующий о гипоксическом состоянии, что также подтверждает сильная и прямая статистически значимая связь (Кас. 0,81).

В исследуемой группе 70 детей (68,6%) находились на грудном вскармливании и 32 ребенка (31,1%) – на искусственном. При анализе длительности грудного вскармливания обращает на себя внимание, что 44% детей первой группы находились на грудном вскармливании в течение 2 и 3 месяцев. Средняя продолжительность кормления грудью составила $2,6 \pm 3,4$ месяца. В контрольной группе 74 ребенка (87%) вскармливались грудью, а 11 (12,9%) детей находились на искусственном вскармливании. Продолжительность грудного вскармливания детей контрольной группы в 46,5% случаев составила от 3 до 6 месяцев, а средняя продолжительность – $5,2 \pm 3,8$ месяца. Были получены

статистически значимые различия по длительности грудного вскармливания между группами ($U=2217$, $p=0,00001$). С целью оценить влияние искусственного вскармливания на риск развития расстройств аутистического спектра вычисляли отношения шансов. В группу риска включили количество детей, находившихся на искусственном вскармливании. При анализе полученных показателей (ОШ: 3,387, ДИ 95%: 1,440; 6,569) можно утверждать, что риск вероятного развития РАС значительно выше в случае искусственного вскармливания. Грудное вскармливание в данном случае является фактором, снижающим вероятность развития РАС у детей. Между характером искусственного вскармливания и риском развития РАС выявлена прямая и умеренная статистически значимая связь (Кас. 0,51).

У детей с расстройствами аутистического спектра оценили взаимосвязь мутантных гомозигот (Т/Т и G/G) генов MTHFR C677T и MTRR A66G со следующими перинатальными факторами риска РАС: угроза прерывания, гестоз, фетоплацентарная недостаточность, гипоксия, искусственное вскармливание. Полученные результаты демонстрируют статистически значимые различия в распределении гомозиготного полиморфного варианта Т/Т гена MTHFR C677T в зависимости от характера вскармливания детей ($\chi^2=30,73397$, $df=2$, $p=0,00001$). Отмечено, что у детей с расстройствами аутистического спектра, которые вскармливались искусственно, значимо чаще встречается гомозиготный аллельный вариант Т/Т гена MTHFR C677T – в 18 случаях (17,6% – от общего количества детей с РАС) в отличие от детей с РАС, которые находились на грудном вскармливании, – 5 случаев (4,9%). Значение Кас. 0,89 подтверждает наличие связи между данными факторами. Гомозиготный полиморфный вариант G/G гена MTRR A66G в 26 случаях (25,4%) наблюдался у детей с расстройствами аутистического спектра, у матерей которых во время беременности отмечалась угроза прерывания, в сравнении с матерями, у которых угрозы прерывания беременности не было, – 4 случая (3,9%) ($\chi^2=32,2190$, $df=2$, $p=0,00001$), а на силу связи между данными факторами указывает значение Кас. 0,95.

Получены статистически значимые распределения гомозиготных полиморфных вариантов генов MTHFR C677T и MTRR A66G между перинатальными факторами, а также выявлена значимая связь гомозиготных полиморфизмов данных генов фолатного цикла с угрозой прерывания беременности и характером вскармливания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в научном исследовании результаты показали, что у большинства обследуемых матерей в обеих группах детей наблюдалась разнообразная патология во время беременности и родов, среди которой достоверное влияние на вероятный риск развития расстройств аутистического спектра у детей оказывают следующие перинатальные факторы: угроза прерывания, гестоз, фетоплацентарная недостаточность, гипоксия. Выявлен высокий процент случаев перинатального риска у детей с расстройствами аутистического спектра, где наибольшее значение имеет острая и хроническая гипоксия плода. Можно предположить, что перенесенные гипоксические состояния приводят к нарушениям в развитии функций головного мозга в перинатальном

периоде и в комбинации с генетическими и биохимическими факторами уязвимости могут стать триггером в возникновении психических расстройств, в том числе и расстройств аутистического спектра.

Отмечены достоверные распределения мутантных гомозиготных вариантов генов MTHFR C677T и MTRR A66G у детей с РАС, у матерей которых беременность была осложнена угрозой прерывания, а дети находились на искусственном вскармливании.

В исследовании получена статистически значимая связь между гомозиготными полиморфными вариантами генов фолатного цикла и перинатальными факторами риска развития РАС, что подтверждает гипотезу о мультифакторных патогенетических механизмах, участвующих в развитии РАС.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yurov I.Y., Vorsanova S., Zelenova M., Vasin K., Yurov Yu. (2015) Bioinformaticeskaya tekhnologiya ocenki funkcional'nyh posledstviy genomnyh variacij. [Bioinformatic technology for assessing the functional consequences of genomic variations]. *Fundamental'nye issledovaniya*, vol. 2, no 19, pp. 4209–4214.
2. Ballouz S., Gillis J. (2017) Strength of functional signature correlates with effect size in autism. *Genome Medicine*, vol. 9, no 1. doi: 10.1186/s13073-017-0455-8
3. Meredith R.M. (2015) Sensitive and critical periods during neurotypical and aberrant neurodevelopment: A framework for neurodevelopmental disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 50, pp. 180–188. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.12.001
4. Wu S., Wu F., Ding Y., Hou J. (2016) Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 135, no 1, pp. 29–41. doi: 10.1111/acps.12666
5. Primysheva E., Olshevskaia N., Shurygina D., Plisko E. (2017) Vzaimosvyaz' razvitiya rasstrojstv autisticheskogo spektra s perinatal'noj patologiej [The relationship between the development of autism spectrum disorders and perinatal pathology]. *Tavricheskii zhurnal psikiatrii*, vol. 214, no 81, pp. 50–56.
6. Saroukhani S., Samms Vaughan M., Lee M., Bach M.A. (2019) Perinatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorder in Jamaican Children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. doi: 10.1007/s10803-019-04229-0
7. Chien Yi-Ling, Chou Miao-Chun, Chou Wen-Jiun, Wu Yu-Yu. (2019) Prenatal and perinatal risk factors and the clinical implications on autism spectrum disorder. *Autism*, vol. 23, no 3, pp. 783–791. doi: 10.1177/1362361318772813
8. Poletaev A., Poletaeva A., Puhalenko A., Zamaleeva R. (2015) Adaptivnyye immunnye reakcii materi i formirovanie rasstrojstv autisticheskogo spektra u rebenka [Adaptive immune responses of the mother and the formation of autism spectrum disorders in the child]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*, vol. 11, no 4, pp. 99–113.
9. Mahic M., Mjaaland S., Bovelstad H.M., Gunnes N., Susser E. (2017) Maternal Immunoreactivity to Herpes Simplex Virus 2 and Risk of Autism Spectrum Disorder in Male offspring. *J. mSphere*, vol. 2, no 1. doi: 10.1128/msphere.00016-17
10. Mawson A.R., Croft A.M. (2019) Rubella virus infection, the congenital rubella syndrome, and the link to autism. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 16, no 19, p. 3543. doi: 10.3390/ijerph16193543
11. Slawinski B.L., Talge N., Ingersoll B., Smith A. (2018) Maternal cytomegalovirus seropositivity and autism symptoms in children. *American Journal of Reproductive Immunology*, vol. 79, no 5, p.e12840. doi:10.1111/aji.12840
12. Valayi S., Eftekharian M.M., Taheri M., Alikhani M.Y. (2018) Evaluation of antibodies to cytomegalovirus and Epstein – Barr virus in patients with autism spectrum disorder. *Human Antibodies*, vol. 26, no 3, pp. 165–169. doi: 10.3233/hab-180335
13. Andersen S.L., Andersen S., Vestergaard P., Olsen J. (2018) Maternal thyroid function in early pregnancy and child neurodevelopmental disorders: A Danish Nationwide Case-Cohort Study. *Thyroid*, vol. 28, no 4, pp. 537–546. doi: 10.1089/thy.2017.0425
14. Fetene D.M., Betts K.S., Alati R. (2017) Mechanisms in endocrinology: Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and behavioural and psychiatric disorders of children: a systematic review. *European Journal of Endocrinology*, vol. 177, no 5, pp. 261–273. doi: 10.1530/eje-16-0860
15. Xiang A.H., Wang X., Martinez M.P., Page K. (2018) Maternal Type 1 Diabetes and Risk of Autism in off spring. *JAMA*, vol. 320 (1), no 89. doi: 10.1001/jama.2018.7614
16. Levie D., Korevaar T.I.M., Bath S.C., Dalmau-Bueno A. (2018) Thyroid function in early pregnancy, child IQ, and autistic traits: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 103, no 8, pp. 2967–2979. doi: 10.1210/jc.2018-00224
17. Driscoll D.J.O., Felice V.D., Kenny L.C., Boylan G.B. (2018) Mild prenatal hypoxia-ischemia leads to social deficits and central and peripheral inflammation in exposed offspring. *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 69, pp. 418–427. doi: 10.1016/j.bbi.2018.01.001
18. Modabbernia A., Mollon J., Boffetta P., Reichenberg A. (2016) Impaired gas exchange at birth and risk of intellectual disability and autism: A Meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, vol. 46, no 5, pp. 1847–1859. doi: 10.1007/s10803-016-2717-5

19. Walker C.K., Krakowiak P., Baker A., Hansen R.L. (2015) Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatrics*, vol. 169, no 2, p. 154. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.2645
20. Angelidou A., Asadi S., Alysandratos K-D., Karagkouni A. (2012) Perinatal stress, brain inflammation and risk of autism-Review and proposal. *BMC Pediatrics*, vol. 12, no 1, pp. 2–12. doi:10.1186/1471-2431-12-89
21. Rosenstein M.G., Newman T.B., Norton M.E. (2014) Does augmentation or induction of labor with oxytocin increase the risk for autism? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 210, no 5, pp. 495–496. doi: 10.1016/j.ajog.2014.02.015
22. Miranda M.L., Anthopolos R., Gregory S.G. (2014) Association of autism with induced or augmented childbirth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 210, no 5, pp. 492–493. doi: 10.1016/j.ajog.2013.12.038
23. Tseng P.-T., Chen Y.-W., Stubbs B., Carvalho A.F. (2019) Maternal breastfeeding and autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Nutritional Neuroscience*, vol. 22, no 5, pp. 354–362. doi: 10.1080/1028415x.2017.1388598
24. Haghiri R., Mashayekhi F., Bidabadi E., Salehi Z. (2016) Analysis of methionine synthase (rs1805087) gene polymorphism in autism patients in Northern Iran. *J. Acta. Neurobiol. Exp. (Wars)*, vol. 76, no 4, pp. 318–323. doi: 10.21307/ane-2017-030
25. Farida El-baz., Mohammed Abd El-Aal., Tarek M.K., Abdelrahim A.S. (2017) Study of the C677T and 1298AC polymorphic genotypes of MTHFR Gene in autism spectrum disorder. *J. Electronic Physician*, vol. 9, pp. 5287–5293. doi: 10.19082/5287
26. Bizyukevich S., Karpuyuk V. (2020) Sravnitel'naya harakteristika raspredeleniya allele i polimorfizmov genov folatnogo cikla u detej s rasstrojstvami autisticheskogo spectra i zdorovyh detej g. Grodno i Grodnenskoj oblasti [Comparative characteristics of the distribution of alleles and polymorphisms of the folate cycle genes in children with autism spectrum disorders and healthy children in Grodno and the Grodno region]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, vol. 19, no 3, pp. 106–111.
27. Malcev D. (2018) Rasshirennyj kliniko-laboratornyj fenotip pri geneticheski determinirovannom narushenii folatnogo cikla u detej s rasstrojstvami spectra autizma [Extended clinical and laboratory phenotype in genetically determined folate cycle disorders in children with autism spectrum disorders]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*, vol. 5, no 99, pp. 5–19.

Подана/Submitted: 24.02.2021

Принята/Accepted: 20.09.2021

Контакты/Contacts: psychiatr@grsmu.by

Лихачев С.А., Зайцев И.И., Куликова С.Л., Белая С.А., Свинковская Т.В.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Likhachev S., Zaitsev I., Kulikova S., Belaja S., Svinkovskaya T.
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Применение кетогенной диеты для купирования суперрефрактерного эпилептического статуса у детей

The Use of Ketogenic Diet for Treatment of Super-Refractory
Epileptic Status in Children

Резюме

Суперрефрактерный эпилептический статус – крайне опасное состояние в неврологии, сопряженное с высоким уровнем смертности в острый период и большим риском развития тяжелых когнитивных и моторных нарушений у выживших пациентов. Терапия суперрефрактерного эпилептического статуса все еще является острой проблемой для современной медицины. Для купирования устойчивого к лечению эпилептического статуса применяются как медикаментозные, так и немедикаментозные методы лечения. Одним из наиболее перспективных немедикаментозных методов лечения рефрактерных форм эпилепсии, в том числе и суперрефрактерного эпилептического статуса, является кетогенная диета. Данная публикация посвящена применению кетогенной диеты для купирования суперрефрактерного эпилептического статуса. В статье приводится разбор уже имеющегося мирового опыта лечения суперрефрактерного эпилептического статуса с применением кетогенной диеты. Дано описание двух клинических случаев суперрефрактерного эпилептического статуса: девочки семи лет и мальчика четырех лет.

Ключевые слова: дети, гликемия, кетонемия, кетонурия, кетогенная диета, суперрефрактерный эпилептический статус.

Abstract

Super-refractory epileptic status is an extremely dangerous condition in neurology associated with high mortality rate in the acute period and high risk of development of severe cognitive and motor disorders in surviving patients. The treatment of super-refractory epileptic status is still an acute problem for modern medicine. For treatment of treatment-resistant epileptic status, both medical and non-medical methods of treatment are used. One of the most promising non-drug methods for the treatment of refractory forms of epilepsy, including super-refractory epileptic status, is the ketogenic diet. This publication is devoted to the use of ketogenic diet for relief of super-refractory epileptic status. The article presents the analysis of the existing world experience in the treatment of super-refractory epileptic status with the use of ketogenic diet. The article describes two clinical cases of super-refractory epileptic status – a seven-year-old girl and a four-year-old boy.

Keywords: children, glycemia, ketonemia, ketonuria, ketogenic diet, super-refractory epileptic status.

■ ВВЕДЕНИЕ

Эпилептический статус (ЭС) – одно из самых часто встречающихся неотложных состояний в неврологии. Ежегодная частота ЭС составляет 10–20 случаев на 100 тысяч человек [1]. Отдельное место занимает суперрефрактерный эпилептический статус (СРЭС). СРЭС – ЭС, продолжающийся через 24 часа применения наркоза или рецидивирующий после снижения или отмены наркотического вещества [5]. Встречаемость СРЭС в странах Европы составляет 0,7–3 случая на 100 тысяч человек в год [6, 7]. СРЭС сопряжен с высокой смертностью – от 15 до 40% [6]. Летальность за первый год у пациентов, перенесших СРЭС, примерно 35% [7]. Длительный ЭС ассоциирован с высоким уровнем последующей инвалидизации. СРЭС часто приводит к развитию или значительному усугублению уже имеющихся когнитивных и моторных нарушений [5]. Также стоит отметить, что ведение пациентов с труднокурабельным ЭС является высокостратным для системы здравоохранения [8].

Подходы к терапии суперрефрактерного эпилептического статуса

При отсутствии терапевтического эффекта от применения средств для внутривенного наркоза ЭС считается суперрефрактерным. Для купирования СРЭС применяется как медикаментозное, так и немедикаментозное лечение. Из противоэпилептических лекарственных средств (ПЭЛС) предпочтение отдается фенобарбиталу. Для купирования СРЭС фенобарбитал применяется в дозах, значительно превышающих стандартные терапевтические [11]. Применение фенобарбитала позволяет купировать примерно 80% случаев СРЭС [12, 13]. Также в лечении СРЭС нашли применение обезболивающее средство кетамин – эффективность около 65%, антиконвульсант перампанел – эффективность до 40% [15, 17, 18].

В случае аутоиммунного генеза СРЭС, обусловленного, например, НМДА-энцефалитом, успешно применяется гормональная терапия [19]. Иммуносупрессивное лечение позволяет быстро взять под контроль системное заболевание и нивелировать его клинические проявления, в том числе и купировать СРЭС, являющийся следствием аутоиммунного энцефалита.

На сегодняшний момент есть несколько работ, описывающих применение лекарственных средств для ингаляционного наркоза при лечении СРЭС [20, 21]. В большинстве случаев при применении ингаляционного наркоза купировались как клинические проявления ЭС, так и эпилептическая активность на ЭЭГ. При этом у подавляющего большинства пациентов СРЭС рецидивировал после отмены ингаляционного наркоза. Исходя из этого, ингаляционный наркоз может быть временно применен, чтобы предотвратить жизнеугрожающие осложнения СРЭС, такие как вызванный мышечными спазмами рабдомиолиз.

Перспективным направлением в лечении СРЭС является нейрохирургическое вмешательство. «Идеальным пациентом» для нейрохирургического лечения является пациент с СРЭС, обусловленным структурной патологией. Резекция фокуса эпилептической активности или дисконнекция позволяют радикально повлиять на течение СРЭС, примерно у 60–70% пациентов достигается ремиссия [22, 23].

Практический интерес вызывает применение гипотермии для лечения медикаментозно-резистентного ЭС. На фоне снижения температуры тела происходит активация механизмов, вызывающих охранительное торможение в ЦНС, сопровождающееся сильным противосудорожным и нейропротекторным эффектом. Снижение температуры тела человека до 33 °С примерно в 60% купирует СРЭС, а при последующем отогревании – у 7,5% СРЭС рецидивирует [25].

Кетогенная диета при лечении суперрефрактерного эпилептического статуса

При наличии большого спектра лекарственных средств, а также вышеупомянутых немедикаментозных способов по-прежнему актуально применение кетогенной диеты (КД) для купирования СРЭС. Диетотерапия является первым известным человечеству способом лечения эпилепсии. КД как метод лечения эпилепсии эффективно применялась в начале 20-го века и утратила свою популярность в эпоху изобретения ПЭЛС. Повторный интерес к КД появился в 80-х годах прошлого века, когда стала очевидна проблема фармакорезистентной эпилепсии: примерно у 30% пациентов на фоне приема ПЭЛС контроль над припадками не был достигнут. В наши дни наличие у КД достоверного противосудорожного эффекта не вызывает сомнений: прием КД позволяет достичь снижения частоты припадков на 50% примерно у половины пациентов, а у 10–15% достигается стойкая ремиссия [26]. КД реализует свой противосудорожный потенциал посредством изменения обмена веществ пациента: основным действующим началом являются кетоновые тела (β -гидроксibuтират, ацетоацетат и ацетон), оказывающие свой противосудорожный эффект в синергизме со свободными жирными кислотами, в особенности с полиненасыщенными жирными кислотами и сниженным уровнем гликемии [27]. Считается, что изменения в обмене веществ на фоне КД способны активировать как точки приложения ПЭЛС, так и ряд эндогенных противосудорожных реакций, большинство из которых все еще не доступны современной фармакологии [27]. Перестройка обмена веществ осуществляется при помощи кардинального изменения состава пищи пациента: в КД основу составляют жиры, потребление углеводов резко ограничивается, а количество белка соответствует минимально необходимому уровню [28]. Увеличение количества жиров в рационе будет усиливать противосудорожный эффект КД, но при этом будет возрастать нагрузка на организм пациента и значительно снижаться кулинарное разнообразие рациона. В амбулаторной и стационарной практике для лечения фармакорезистентной эпилепсии наиболее широко применяется КД 3:1, представляющая собой рацион в котором на 3 грамма жиров приходится 1 суммарный грамм белка и углеводов [28]. При лечении СРЭС возможно применение КД 4:1 и 5:1, данная высокожировая смесь вводится через назогастральный зонд. В настоящее время имеется несколько работ, освещающих лечение СРЭС у детей с применением КД (см. таблицу) [29, 31].

В данных работах КД была продемонстрирована как эффективный метод лечения СРЭС, сопровождающийся транзиторными побочными эффектами, не представляющими сложности для отделения реанимации.

Характеристика исследований лечения СРЭС с применением КД

Год	2010 [29]	2016 [31]
Пациенты	Дети	Взрослые
Продолжительность СРЭС до начала КД	23 дня	20,4 дня
Эффективность лечения	У 7 из 9 пациентов прекратился СРЭС	У 9 из 10 пациентов прекратился СРЭС
Среднее время приема КД до прекращения СРЭС	4,8 дня	7 дней
Побочные эффекты	Нет данных в статье	1 случай выраженного метаболического ацидоза (кетацидоз)

Characteristics of the studies of treatment of SRES using KD

Year	2010 [29]	2016 [31]
Patients	Children	Adults
Duration of the SRES before the start of the KD	23 days	20,4 days
Treatment effectiveness	In 7 out of 9 patients, SRES stopped	In 9 out of 10 patients, SRES stopped
Average time of KD before termination of SRES	4,8 days	7 days
Side effects	No data in the article	1 case of severe metabolic acidosis (ketoacidosis)

Применение КД для лечения эпилепсии невозможно без регулярного мониторинга уровней кетоновых тел и глюкозы в крови. Для КД установлены уровни метаболических показателей, позволяющие достичь контроля над припадками: содержание кетоновых тел в крови >3 ммоль/л, содержание глюкозы в крови <4,2 ммоль/л [33]. Принято определять уровень кетоновых тел в крови перед завтраком и ужином, а уровень глюкозы в крови перед каждым приемом пищи.

Далее мы приводим собственный опыт применения КД для лечения СРЭС у двух детей – девочки семи лет и мальчика четырех лет.

■ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**Пациент № 1**

Пациентка – девочка в возрасте семи лет, без отягощенной наследственности по эпилепсии; анамнез рождения, развития, жизни, а также неврологический статус до дебюта припадков были без особенностей. Пациентка в течение трех дней переносила инфекцию неустановленной этиологии, сопровождающуюся лихорадкой до 39 °С. В течение нескольких дней после прекращения лихорадки и нормализации общесоматического статуса родители пациентки отметили появление оперкулярных и приступов с версией головы и глаз, альтернирующие гемиконвульсивные. Начат прием вальпроата натрия. С учетом отрицательных результатов вирусологического и бактериологического исследования крови и ликвора, а также отсутствия воспалительных изменений в крови и ликворе, клиническая картина заболевания была трактована в концепции аутоиммунного энцефалита, проведено соответствующее лечение: пульс-терапия глюкокортикостероидами и внутривенным иммуноглобулином. В течение девяти дней от дебюта приступов развился ЭС, потребовавший внутривенной титрации тиопентала натрия и перевода пациентки на искусственную вентиляцию легких. К лечению были добавлены фенобарбитал и леветирацетам. Получены

отрицательные результаты исследований, направленных на поиск паранеопластического или аутоиммунного поражения ЦНС. При этом по данным МРТ головного мозга как в острый период, так и при последующем контроле не было обнаружено изменений. Через три дня от начала ЭС и медикаментозной комы попытка прекратить введение тиопентала натрия, несмотря на прием трех ПЭЛС, оказалась unsuccessful – в течение нескольких часов возобновились фокальные моторные припадки с последующей генерализацией. Вышеописанная отрицательная динамика была отчетлива видна на иктальной ЭЭГ (рис. 1, 2).

В силу отсутствия эффективности от проводимой терапии на шестые сутки от начала СРЭС была инициирована КД 4:1. Поскольку пациентка находилась в медикаментозной коме, питание осуществлялось через назогастральный зонд. Как и в большинстве случаев купирования СРЭС, КД представляла из себя «hand made» рацион, созданный из обычных продуктов: сметаны высокой жирности и готовых монокомпонентных овощных пюре для детского питания. Сметана выступила в качестве основного источника жиров и белков в рационе, а овощные пюре из кабачка, белокочанной капусты и брокколи обеспечили стабильное поступление углеводов с низким гликемическим индексом. Для стабильной выработки кетоновых тел и предупреждения развития гипогликемии весь рацион был разделен на четыре одинаковых по своей пищевой и энергетической составляющей приема пищи. Полученная «сметанно-овощная смесь» разводилась необходимым количеством чистой питьевой воды с учетом суточной потребности в жидкости. Для облегчения переваривания абсолютно новой по соотношению нутриентов пищи применяли панкреатические ферменты. Уже в течение первых часов было зафиксировано увеличение уровня кетоновых тел в крови, в течение двенадцати часов достигнуты целевые уровни кетонемии и гликемии. На вторые сутки от начала КД СРЭС был купирован.

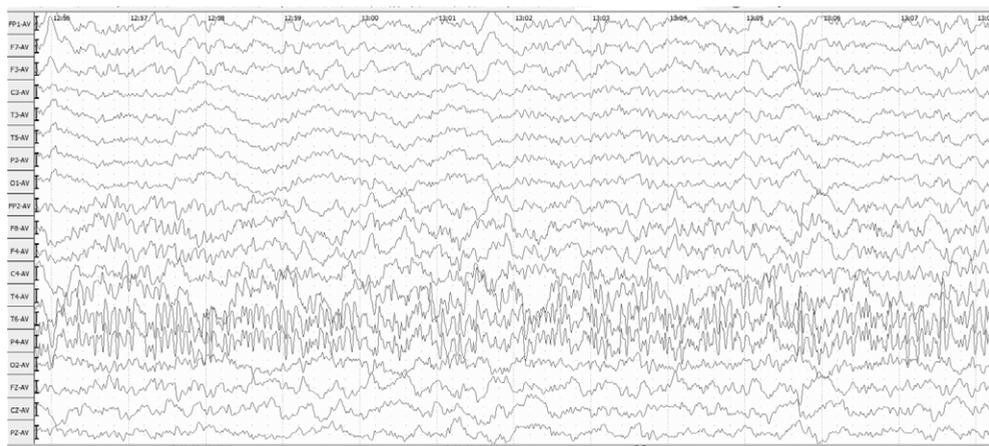


Рис. 1. ЭЭГ-паттерн фокального приступа в виде полиспайков, спайк-волновых комплексов, исходящих из задневисочно-теменных отделов правого полушария

Fig. 1. EEG pattern of a focal seizure attack in the form of polyspikes, spike-wave complexes originating from the posterior-parietal regions of the right hemisphere

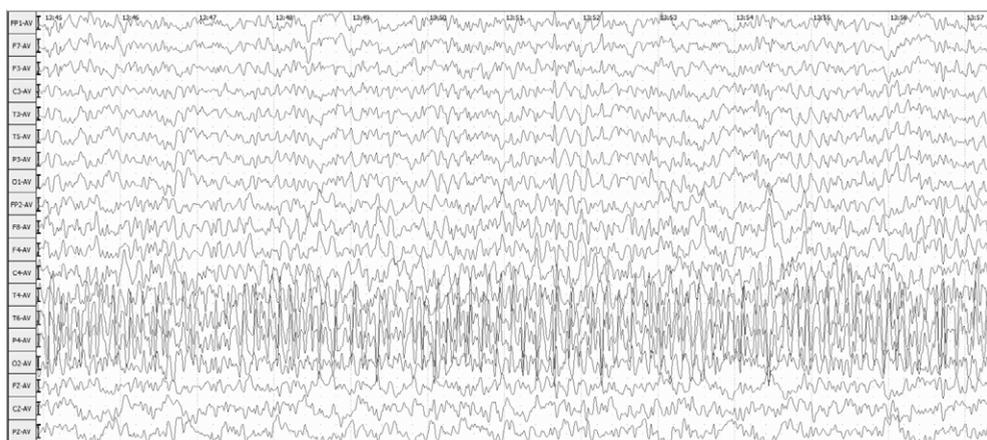


Рис. 2. ЭЭГ-паттерн фокального приступа, продолжение: распространение эпилептиформной активности на правую средневисочную область

Fig. 2. EEG pattern of a focal seizure attack, continuation: spread of epileptiform activity to the right mid-temporal region

Пациентка находилась в оглушенном состоянии, в конечностях отмечались минимальные нецеленаправленные движения, не сопровождающиеся эпилептиформной активностью на ЭЭГ. На четвертые сутки от начала КД пациентка была переведена из отделения реанимации в детское неврологическое отделение. В течение последующей недели постепенно восстановился акт глотания и жевания, был удален назогастральный зонд. Приступы судорог не возобновлялись, положительные изменения в клинической картине были подтверждены результатами ЭЭГ в динамике (рис. 3).



Рис. 3. ЭЭГ на 20-е сутки прекращения ЭС: выраженное замедление основной активности фоновой ЭЭГ. Частота основного ритма 3,5–4 Гц. Замедление основного ритма – маркер энцефалопатии, следствие перенесенного СРЭС и длительного наркоза

Fig. 3. EEG on the 20th day of ES discontinuation: marked deceleration of the main activity of the background EEG. The frequency of the main rhythm is 3.5–4 Hz. Slowing of the main rhythm is a marker of encephalopathy, a consequence of SRES and long-term anesthesia

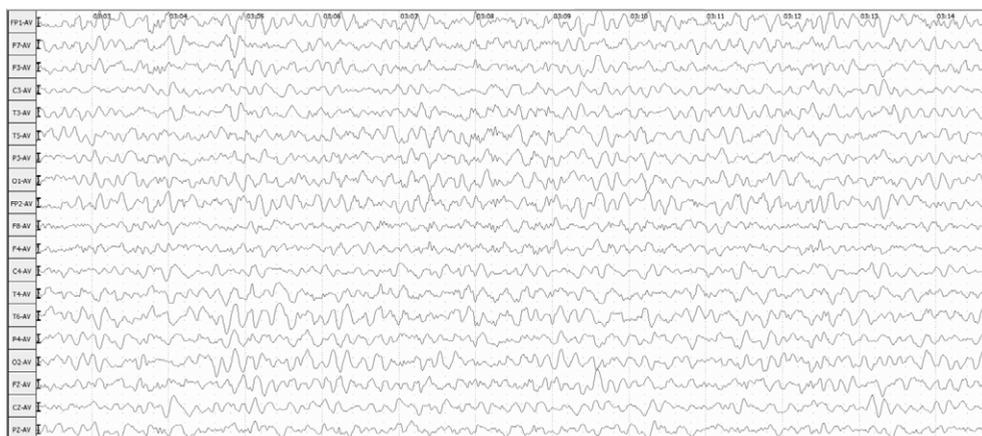


Рис. 4. Диффузное замедление корковой ритмики. Частота основного ритма 6,25–6,5 Гц. Периодическое замедление в правой задневисочно-теменной области. По сравнению с предыдущей ЭЭГ – увеличение частоты основного ритма

Fig. 4. Diffuse deceleration of cortical rhythmicity. The frequency of the main rhythm is 6.25–6.5 Hz. Periodic deceleration in the right posterior-parietal region. In comparison with the previous EEG – increase of the frequency of the main rhythm

На двадцатые сутки от начал КД пациентка была выписана домой. В течение первых месяцев после прекращения СРЭС у девочки постепенно восстановились речь, минимальные навыки опрятности и самообслуживания, поведенческие нарушения доминировали над когнитивными. На ЭЭГ, выполненном через 6 месяцев от начала лечения, была зафиксирована стойкая положительная динамика (рис. 4).

В данное время срок наблюдения за пациенткой составляет два года: сохраняется истощаемость внимания и эмоциональная лабильность, девочка обучается на дому. Пациентка продолжает получать КД, но уже в соотношении 3:1, эпилепсия находится в стойкой ремиссии. Данный случай можно отнести к очень благоприятным исходам такого грозного состояния, как СРЭС. КД быстро купировала СРЭС, что позволило предотвратить катастрофические послесловия для ЦНС.

Пациент № 2

Пациент – мальчик в возрасте четырех лет, без отягощенной наследственности по эпилепсии; анамнез рождения, развития, жизни, а также неврологический статус до дебюта припадков были без особенностей. Дебют припадков произошел спустя три дня от начала неустановленной инфекции, сопровождавшейся лихорадкой до 38 °С и катаральным синдромом. У пациента были оперкулярные, гемифациальные и правосторонние гемиклонические припадки с тенденцией к последующей генерализации и статусному течению. На фоне применения средств для внутривенного наркоза припадки были купированы, однако сохранялась эпилептическая активность на ЭЭГ, так называемый бессудорожный эпилептический статус. После отмены седации припадки рецидивировали. Ведение пациента было затруднено развитием сепсиса, ухудшением перистальтики кишечника и развитием тромбоза. Базисная

противосудорожная терапия из вальпроата натрия и леветирацетама не дала терапевтического эффекта. Замена леветирацетама на топирамат и введение в терапию высоких дозы фенобарбитала оказали частичный терапевтический эффект: визуально снизилась частота и интенсивность припадков, удалось снизить дозу, а в дальнейшем и отменить наркотное вещество. На схеме вальпроат натрия + топирамат + фенобарбитал по-прежнему сохранялся статус фокальных моторных припадков: оперкулярные, гемифациальные и редкие гемиклонические приступы. Семиология припадков нашла свое отражение в данных иктальной ЭЭГ (рис. 5).

Спустя 41 день от дебюта СРЭС по причине недостаточной эффективности медикаментозной терапии была инициирована КД. Пациент получал КД в соотношении 4:1, была использована готовая смесь для зондового кормления. Сухая стандартизированная смесь для кетогенной диеты 4:1 значительно упростила процесс организации диетотерапии и явилась большим подспорьем в ведении реанимационного пациента. Уже в течение первых суток было зафиксировано увеличение уровня кетонных тел в крови, а на третьи сутки были достигнуты целевые уровни кетонемии и гликемии. На седьмые сутки от начала КД и четвертые сутки от выхода на целевые уровни метаболических показателей СРЭС был купирован. Визуальное отсутствие припадков было подтверждено и данными ЭЭГ. К сожалению, длительный ЭС и вынужденный им прием наркотных средств привели к катастрофическим последствиям. Ребенок, здоровый до дебюта припадков, вышел из СРЭС в вегетативном состоянии. Тяжесть неврологического статуса пациента коррелировала с данными нейровизуализации. Обнаружена атрофия коры, максимально выраженная в лобных и височных долях головного мозга, обращает на себя внимание уменьшение размеров гиппокампов с двух сторон (рис. 6, 7).

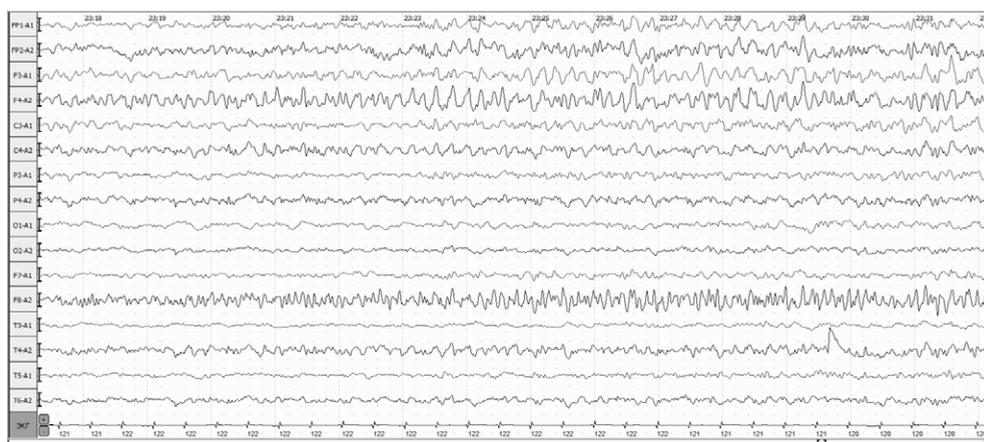


Рис. 5. ЭЭГ-коррелят фокального приступа в виде отклонения глазных яблок вверх и влево, легких клоний в левой кисти. Иктальный паттерн представлен спайковой активностью в правой лобной области, F8-F4-Fp2

Fig. 5. EEG correlate of the focal attack in the form of deviation of the eyeballs up and to the left, light clonus in the left hand. The ictal pattern is represented by spike activity in the right frontal region, F8-F4-Fp2

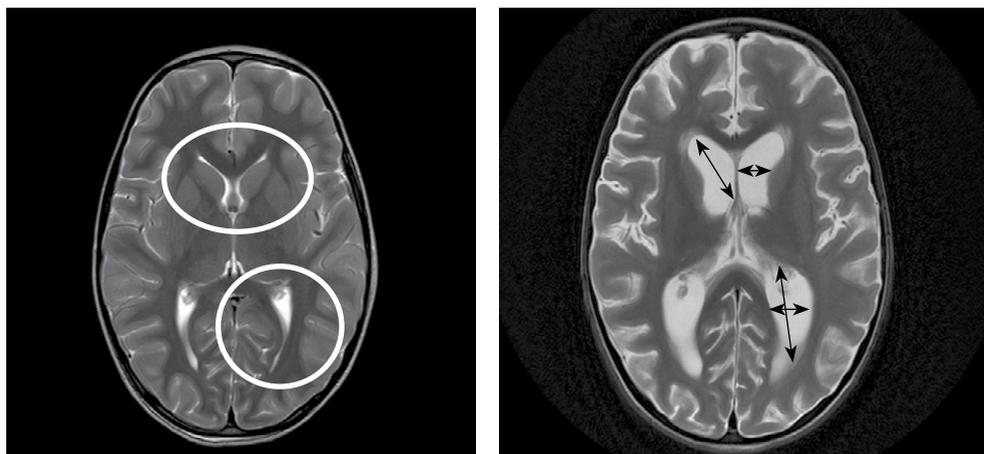


Рис. 6. Данные МРТ головного мозга на третьи сутки и спустя месяц от начала СРЭС, горизонтальный срез

Fig. 6. MRI data of the brain on the third day and in a month after the start of SRES, horizontal section

В данное время срок наблюдения за пациентом составляет 6 месяцев. Сохраняется ремиссия, мальчик получает комбинированную противосудорожную терапию и КД 4:1. При этом удалось снизить дозу фенобарбитала на 50% относительно исходной. Пациент находится дома, прошел несколько курсов реабилитации. Отмечено постепенное восстановление моторики и когнитивных функций.

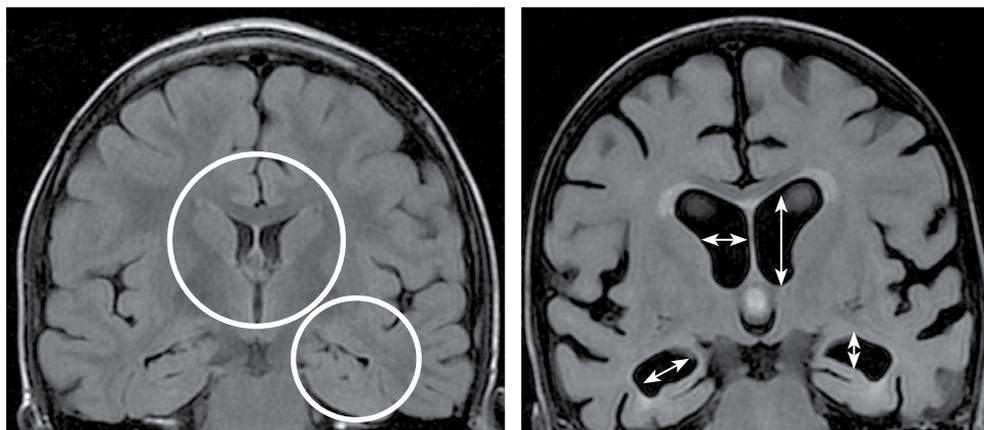


Рис. 7. Данные МРТ головного мозга на третьи сутки и спустя месяц от начала СРЭС, вертикальный срез

Fig. 7. MRI data of the brain on the third day and in a month after the start of the SRES, vertical section

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В англоязычной медицинской литературе, посвященной лечению пациентов с инсультом в остром периоде, часто встречается поговорка «Time is Brain», подразумевающая под собой то, что чем раньше пациенту будет оказана специализированная помощь, тем ниже будет риск летального исхода или последующего неврологического дефицита. Аналогичную параллель можно провести и в случае с СРЭС. Пролонгированная эпилептическая активность вкупе с вынужденной ею потребностью в высоких дозах наркотических средств губительно сказывается на нейронах, в особенности у детей. В среднем после прекращения СРЭС 16% детей переходят в вегетативное состояние, у 12% остаются выраженные когнитивные нарушения, причем между продолжительностью СРЭС и тяжестью последствий прослеживается прямая связь [34]. В приведенных нами клинических случаях также видна подобная закономерность. В доступных научных публикациях эффективность применения КД для купирования СРЭС была в диапазоне 75–90%, что можно оценить как очень хороший результат [29, 31]. Наш собственный опыт применения КД для купирования устойчивого к лечению ЭС тоже свидетельствует о высоком терапевтическом потенциале метода. Все вышечисленное демонстрирует, что КД следует расценивать не как last resort option, а как средство выбора в купировании СРЭС у пациентов детского возраста, причем подобное лечение должно быть применено как можно раньше.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на все многообразие лекарственных средств, перспективным направлением является применение такого немедикаментозного метода лечения, как КД. Данный альтернативный метод лечения реализует свой терапевтический потенциал, воздействуя на эндогенные противосудорожные реакции, часть из которых все еще не подвластны фармакологии, и позволяет добиться успеха там, где оказалась бессильная классическая медицина. Учитывая, что продолжительность СРЭС значительно влияет на последующее состояние пациента, целесообразно раннее применение КД.

Вклад авторов: общее руководство и идея – Лихачев С.А.; подготовка текста статьи – Зайцев И.И., Куликова С.Л.; подготовка списка литературы – Зайцев И.И., Куликова С.Л.; подготовка графического материала (данные МРТ) – Белая С.А.; подготовка графического материала (данные ЭЭГ) – Свинковская Т.В.

Authors' contribution: general management and idea – Likhachev S.; preparation of the text of the article – Zaitsev I., Kulikova S.; preparation of the list of references – Zaitsev I., Kulikova S.; preparation of graphic material (MRI data) – Belaya S.; preparation of graphic material (EEG data) – Svinkovskaya T.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- (2010) Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Archives of Neurology*, vol. 67, pp. 931–940.
- Trinka E. (2015) A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, vol. 56, iss. 10, pp. 1515–1523.
- Holtkamp M. (2005) Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 76, pp. 534–539.
- Holtkamp M. (2005) A «malignant» variant of status epilepticus. *Archives of Neurology*, vol. 62, pp. 1428–1431.
- Holtkamp M. (2018) Pharmacotherapy for Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus in Adults. *Drugs*, vol. 78, iss. 3, pp. 307–326.
- Strzelczyk A. (2017) Costs, length of stay, and mortality of super-refractory status epilepticus: a population-based study from Germany. *Epilepsia*, vol. 58, pp. 1533–1541.
- Kantanan A.M. (2015) Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy and Behavior*, vol. 49, pp. 131–134.
- Beg J.M. (2017) Burden of illness for super-refractory status epilepticus patients. *Journal of Medical Economics*, vol. 20, pp. 45–53.
- Classen J. (2002) Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia*, vol. 43, pp. 146–53.
- Meierkord H. (2010) EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *European Journal Neurology*, vol. 17, pp. 348–355.
- Samhitha R., Frank W. (2018) Drislane 2018 Treatment of Refractory and Super-refractory Status Epilepticus. *Neurotherapeutics*, vol. 15, iss. 3, pp. 697–712.
- Pugin D. (2014) Is pentobarbital safe and efficacious in the treatment of super-refractory status epilepticus: a cohort study. *Critical Care*, vol. 18, pp. 103. doi:10.1186/cc13883
- Byun J.I. (2015) Mega-dose phenobarbital therapy for super-refractory status epilepticus. *Epileptic Disorders*, vol. 17, pp. 444–452.
- Naylor D.E., Liu H., Wasterlain C.G. (2005) Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *Journal of Neuroscience*, vol. 25, pp. 7724–7733.
- Hofler J., Rohracher A., Kalss G., Zimmermann G., Dobsberger J., Pilz G., Leitinger M., Kuchukhidze G., Butz K., Taylor A., Novak H., Trinka E. (2016) (S)-Ketamine in refractory and super-refractory status epilepticus: a retrospective study. *CNS Drugs*, vol. 30, pp. 869–876.
- Hanada T., Ido K., Kosasa T. (2014) Effect of perampanel, a novel AMPA antagonist, on benzodiazepine-resistant status epilepticus in a lithium-pilocarpine rat model. *Pharmacology Research and Perspective*, vol. 2, iss. 5. doi:10.1002/prp2.63
- Rohracher A. (2015) Perampanel in patients with refractory and super-refractory status epilepticus in a neurological intensive care unit. *Epilepsy and Behavior*, vol. 49, pp. 354–358.
- Redecker J. (2015) Efficacy of perampanel in refractory nonconvulsive status epilepticus and simple partial status epilepticus. *Epilepsy and Behavior*, vol. 45, pp. 176–179.
- Holzer F.J. (2012) Antibody-mediated status epilepticus: a retrospective multicenter survey. *European Neurology*, vol. 68, pp. 310–317.
- Mirsattari S.M., Sharpe M.D., Young G.B. (2004) Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Archives of Neurology*, vol. 61, pp. 1254–1259.
- Zeiler F.A. (2015) Modern inhalational anesthetics for refractory status epilepticus. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, vol. 42, pp. 106–115.
- Alexopoulos A. (2005) Resective surgery to treat refractory status epilepticus in children with focal epileptogenesis. *Neurology*, vol. 64, pp. 567–570.
- Basha M.M. (2017) Acute resective surgery for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocritical Care*, vol. 27, pp. 370–380.
- Liu Z. (1993) Effect of temperature on kainic acid-induced seizures. *Brain Research*, vol. 631, pp. 51–58.
- Zeiler F.A. (2015) Therapeutic hypothermia for refractory status epilepticus. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, vol. 42, pp. 221–229.
- Li H.F., Zou Y., Ding G. (2013) Therapeutic success of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: a meta-analysis. *Iran J. Pediatr.*, vol. 23, iss. 6, pp. 613–620.
- Bough K.J. (2007) Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*, vol. 48, iss. 1, pp. 43–58.
- Kossof E.H. (2009) Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia*, vol. 50, iss. 2, pp. 304–317.
- Nabbout R. (2010) Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia*, vol. 10, pp. 2033–2037.
- Thakur K.T. (2014) Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology*, vol. 82, pp. 665–670.
- Appavu B. (2016) Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. *Seizure*, vol. 41, pp. 62–65.
- Cervenka M.C. (2017) Phase I/II multicenter ketogenic diet study for adult super-refractory status epilepticus. *Neurology*, vol. 88, pp. 938–943.
- Lihachev S.A. (2020) Ketogennaya dieta pri lechenii farmakorezistentnoj epilepsii u detej: vzaimosvyaz' izmeneniya obmena veshchestv i protivosudorozhnogo dejstviya metoda [Ketogenic diet in treatment of pharmacoresistant epilepsy in children: interconnection of the change of metabolism and anticonvulsant action of the method]. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya Vostochnaya Evropa*, vol. 10, No. 4, pp. 504–512
- Van Baalen A., Vezzani A., Häusler M., Kluger G. (2017) Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. *Neuropediatrics*, vol. 48 (1), pp. 5–18.

Подана/Submitted: 11.05.2021

Принята/Accepted: 20.09.2021

Контакты/Contacts: garikzaitcev@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.9.3.007>
УДК 616.853:616-009.12-053.32

Шалькевич Л.В.¹, Жевнеронок И.В.¹, Лунь А.В.^{1,2}

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² 7-я городская детская поликлиника, Минск, Беларусь

Shalkevich L.¹, Zhauniaronak I.¹, Lun A.^{1,2}

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² 7th City Children's Polyclinic, Minsk, Belarus

Особенности неонатальных приступов у недоношенных детей

Features of Neonatal Seizures in Preterm Infants

Резюме

Неонатальные судороги – это возрастзависимые приступы, развивающиеся от рождения до 28 дней жизни у доношенных новорожденных и от рождения до 44-й недели гестации у недоношенных детей и представляющие собой полиэтиологический синдром церебральной дисфункции периода новорожденности. До 90% случаев этиология развития таких приступов носит симптоматический характер. Частота неонатальных приступов составляет 1–5 случаев на 1000 доношенных новорожденных и 57–132 случая на 1000 среди недоношенных. Риск смертности у недоношенных детей с судорогами достигает 30%, тогда как у доношенных не превышает 16%. В классификации неонатальных приступов выделяют электроклинические судороги, для которых характерны клинические проявления в сочетании с изменениями на ЭЭГ, и электрографические приступы, проявляющиеся эпилептиформными изменениями на ЭЭГ без ассоциации с клиническими проявлениями (субклинические). Неонатальные приступы полиморфны по клиническим и электроэнцефалографическим проявлениям, при этом клинический характер приступов имеет значение в выборе направления поиска возможной этиологии. Диагностическая схема неонатальных приступов включает в себя описание пароксизмов, проведение ЭЭГ, оценку корреляции между клиническими проявлениями и данными ЭЭГ, семиотическую верификацию приступов. Поиск этиологии включает в себя неврологический осмотр, лабораторное исследование крови и цереброспинальной жидкости, проведение нейровизуализации и генетического исследования. Анализ этиологии неонатальных приступов в собственном исследовании 47 недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–36 недель выявил, что ведущими факторами развития судорог были гипоксически-ишемическое повреждение ЦНС (31,9% случаев), внутриутробная инфекция с поражением ЦНС (23,4%), внутрижелудочковое кровоизлияние (21,3%). Остальные случаи были представлены метаболическими нарушениями (14,9%) и врожденными пороками развития ЦНС (8,5%). Специфических схем лечения для недоношенных новорожденных не разработано, используется этиотропная терапия, направленная на коррекцию причин судорог, и патогенетическая в виде назначения лекарственных препаратов, подавляющих судорожную активность ЦНС.

Ключевые слова: неонатальные припадки, недоношенный новорожденный, классификация, лечение, эпилепсия.

Abstract

Neonatal seizures are a polyetiological clinical syndrome reflecting cerebral disorders in the first 28 days of life in full-term infants and up to 44 weeks of post-conceptual age in premature infants. The etiology of the development of up to 90% of cases of such attacks is symptomatic. The incidence of neonatal seizures is 1–5 cases per 1000 full-term infants and 57–132 cases per 1000 preterm infants. The risk of mortality in premature infants with seizures reaches 30%, while in full-term infants, it does not exceed 16%. In the classification of neonatal seizures, electro-clinical seizures are distinguished that are characterized by clinical manifestations in combination with changes in the EEG and electrographic seizures manifested by epileptiform changes on the EEG without association with clinical manifestations (subclinical). Neonatal seizures are polymorphic in clinical and electroencephalographic manifestations, while the clinical nature of seizures is important in choosing the direction of the search for a possible etiology. The diagnostic scheme of neonatal seizures includes the description of paroxysms, EEG, assessment of the correlation between clinical manifestations and EEG data, and semiotic verification of seizures. The search for etiology includes neurological examination, laboratory examination of blood and cerebrospinal fluid, neuroimaging, and genetic testing. Analysis of the etiology of neonatal seizures in our own study of 47 preterm infants with gestational age of 28–36 weeks revealed that the leading factors in the development of seizures were hypoxic-ischemic damage to the central nervous system (31.9% of cases), intrauterine infection with damage to the central nervous system (23.4%), intraventricular hemorrhage (21.3%). The rest of the cases was represented by metabolic disorders (14.9%) and congenital malformations of the central nervous system (8.5%). Specific treatment regimens for premature infants have not been developed; etiotropic therapy is used to correct the causes of seizures and pathogenetic therapy is used in the form of prescribing drugs that suppress the seizure activity of the central nervous system.

Keywords: neonatal seizures, preterm infant, classification, treatment, epilepsy.

Неонатальные приступы (НП) представляют собой серьезную диагностическую проблему для врачей-неонатологов и врачей-неврологов из-за нетипичной и «стертой» клинической картины и особенностей электроклинической корреляции [1].

Неонатальный период является наиболее уязвимым из всех периодов жизни ребенка для развития судорог, особенно в первые 1–2 дня первой недели после рождения. Примерно в 20–33% случаев судороги происходят в первый день жизни, а в 50% – в первые три дня [2]. Незначительная часть приступов (не более 10%) может иметь транзиторный характер без указания на грубое поражение ЦНС и без последующей трансформации в эпилепсию (доброкачественные семейные приступы новорожденных). Однако чаще развитие НП указывает на серьезное повреждение незрелого мозга и представляет собой неотложную неврологическую ситуацию, требующую срочной диагностики и лечения [3].

Сообщаемая распространенность и частота неонатальных приступов значительно варьирует из-за различий в методологии исследований и способов идентификации пароксизмов. Например, данные исследований показывают, что в США частота НП составляет 3,5 на 1000 живых новорожденных, при этом у недоношенных с очень низкой массой тела (ОНМТ), менее 1500 граммов, показатель достигает 57,5 на 1000

живых новорожденных, 4,4 на 1000 для детей с умеренно низкой массой тела при рождении (от 1500 до 2490 граммов), 2,8 на 1000 для детей с нормальной массой при рождении (более 2500 граммов) [4]. В Канаде частота встречаемости НП составляет 2,6 на 1000 живых новорожденных, среди недоношенных новорожденных показатель увеличивается до 11,1 на 1000, а среди детей с массой тела при рождении менее 2500 граммов – 13,5 на 1000 [5]. В Великобритании только на основании клинической верификации НП диагностировались в 4%, а с использованием амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ) количество зафиксированных приступов увеличивалось до 22% [6]. Связано это с тем, что большинство приступов у новорожденных протекает без типичных клинических проявлений, и они могут быть распознаны только с помощью электроэнцефалографии, которая не использовалась во всех исследованиях, поэтому истинная частота неонатальных приступов пока вызывает дискуссии.

Особую категорию новорожденных по высокому риску судорог в неонатальном периоде составляют недоношенные, у которых аЭЭГ может быть ложноположительной в плане судорожной активности головного мозга [7], что создает дополнительные сложности при верификации диагноза.

Более высокая частота НП у недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными обусловлена многими причинами, в том числе особенностями и отличием в функционировании ЦНС. Так, на степень и характер повреждения головного мозга у недоношенного ребенка оказывают влияние морфофункциональная незрелость, особенности цереброваскулярной ауторегуляции и склонность к ее быстро нарушению, снижение активности антиоксидантных систем и метаболических процессов, значительный энергетический дефицит и низкий уровень пластических процессов, высокая частота структурных повреждений, таких как внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция и другие [8, 9].

Среди клиницистов активно обсуждается вопрос терминологии, и в настоящее время термин «неонатальные приступы» является более предпочтительным, чем «судороги», так как «приступы» – понятие более широкое и включает не только судорожные припадки [10]. В то же время исследователи сходятся во мнении, что «neonatal seizures» – «неонатальные судороги» – термин устоявшийся, и возможно его равнозначное использование как понятия «неонатальные судороги», так и «неонатальные приступы».

Согласно определению, неонатальные судороги – это возрастзависимые приступы, развивающиеся от рождения до 28 дней жизни у доношенных новорожденных и от рождения до 44-й недели гестации у недоношенных детей и представляющие собой полиэтиологический синдром церебральной дисфункции периода новорожденности [11–13].

Недоношенные дети с приступами имеют более высокий риск смертности, а в долгосрочной перспективе более подвержены риску формирования детского церебрального паралича – от умеренной до тяжелой степени, эпилепсии, когнитивных и речевых нарушений [14–16]. Зачастую НП являются первым, а иногда и единственным маркером

патологии нервной системы у новорожденных, особенно у недоношенных, определяя необходимость раннего распознавания возможных дисметаболических и других нарушений ЦНС. Определенную трудность в клинической диагностике НП добавляют особенности двигательной активности новорожденного и сложность ее правильной интерпретации, например, наличие повторяющихся движений, которые могут иметь как эпилептический, так и неэпилептический характер; нескоординированные движения, не всегда имеющие отношение к приступам, наличие субклинических (электроэнцефалографических) проявлений без внешне клинически заметных аномальных движений.

В практической деятельности не теряют актуальности клиническая классификация неонатальных приступов по Volpe, основанная на внешних проявлениях основных видов приступов. Согласно этой классификации выделяют субклинические (легкие) приступы (50%), тонические (5%), клонические (25%), миоклонические (20%), непароксизмальные повторяющиеся формы поведения [17].

Субклинические приступы встречаются гораздо чаще, проявляются незаметно, подобно нормальной двигательной активности или не имеют клинических проявлений. К субклиническим приступам относят: глазные движения, которые варьируют от случайных и блуждающих движений глаз до устойчивых сопряженных тонических отклонений с подергиванием или без него; моргание или дрожание век, закатывание глаз, открытие глаз, фиксацию взгляда или нистагм, которые могут возникать отдельно или с другими иктальными проявлениями; орально-буккально-язычные движения (сосание, чмоканье, жевание и вылизывание языка); прогрессивные движения (гребля, плавание, pedalирование, езда на велосипеде, бег или борьба); сложные бесцельные движения (внезапное возбуждение с эпизодической гиперактивностью конечностей и плачем) и др. [3, 18].

Тонический приступ представляет собой резкое или постепенное устойчивое сокращение одной или нескольких мышечных групп, длительностью более 3 секунд с частым формированием асимметричной позы. Следует помнить, что поза в виде генерализованного тонического напряжения может иметь и неэпилептическое происхождение.

Клонический приступ является наиболее клинически узнаваемым типом приступов и подразумевает короткие сокращения различных мышечных групп.

Миоклонические приступы состоят из молниеносных, аритмичных сокращений мышц длительностью меньше 400 мс, могут быть генерализованными или односторонними. Миоклонии делят на аксиальные, фокальные и распространенные. Они чаще встречаются у именно у недоношенных детей и связаны, как правило, с тяжелым поражением головного мозга.

Эпилептические спазмы, характерные для синдрома Уэста, встречаются редко, а генерализованные тонико-клонические приступы и абсансы вообще являются исключением в неонатальном периоде [3, 19].

Клинически НП обычно представляют собой чаще кратковременные приступы, длительностью менее 2 минут (от 10 секунд до 1–2 минут), с увеличением продолжительности приступа по мере возраста ребенка; промежуток между эпизодами может составлять не менее 8 минут [3, 13].

На практике труднее всего диагностировать субклинические приступы, поскольку они могут протекать без аномальных движений и не отличаться от нормального поведения новорожденных. Сложность в интерпретации движений у доношенных и недоношенных новорожденных, точности определения видов НП подтверждается результатами исследования A. Malone [20], в котором специалистам отделения интенсивной терапии новорожденных были предоставлены для анализа 20 видеоклипов без результатов ЭЭГ – с пароксизмальными движениями (11 видео) и нормальной двигательной активностью (9 видео). Процент правильных диагнозов составил всего 50%, что подчеркивает высокую вероятность ошибочной изолированной клинической интерпретации неонатальных пароксизмальных явлений.

Согласно классификации НП с учетом клинических и электроэнцефалографических проявлений выделяют следующие их виды [12, 13]:

- электроклинические приступы – клинические проявления в сочетании с изменениями на ЭЭГ;
- электрографические – эпилептиформные изменения на ЭЭГ без ассоциации с клиническими проявлениями (субклинические). Представляют собой наиболее сложные приступы для определения, поскольку внешне не заметны и похожи на спонтанную двигательную активность ребенка. Диагностическим критерием в данном виде НП будут пароксизмальные патологические изменения на ЭЭГ в виде длительных, повторяющихся паттернов амплитудой минимум 2 мкВ (от пика до пика) и продолжительностью не менее 10 секунд.

Взяв за основу новую классификацию приступов ILAE от 2017 г. и классификацию неонатальных приступов Mizrahi, рабочая группа предложила диагностическую схему неонатальных приступов [21], которая состоит из четырех блоков. Первый блок обозначает представление клинической картины: события высокого риска или клинически подозрительные на наличие приступов события. Второй блок относится к диагностике приступов: использование рутинной электроэнцефалограммы (ЭЭГ) или видео-ЭЭГ, в рамках которого выделяют бессудорожные приступы, коррелирующие с ЭЭГ. Третий блок учитывает внешние проявления приступов: с клиническими или без клинических признаков (только электрографическое подтверждение). И четвертый блок описывает типы приступов (моторные: автоматизмы, клонические, эпилептические спазмы, миоклонические, гиперкинетические, тонические, неуточненные; немоторные: вегетативные и прекращение двигательной активности; неклассифицированные).

Этиология НП очень разнообразна, в большинстве случаев (до 90%) у недоношенных новорожденных НП имеют острую симптоматическую природу [22].

Причинами НП могут быть следующие события [21]:

1. Гипоксически-ишемические поражения ЦНС являются наиболее частой причиной неонатальных судорог и возникают в 35–40% случаев. Приступы возникают преимущественно в течение первых 24 часов и менее вероятно их развитие до 6 часов [3, 23, 24].
2. Внутрочерепное кровоизлияние (субарахноидальное, желудочковое, субдуральное) – 20–30% случаев, с проявлением судорог в первые 2 часа жизни при врожденных внутрочерепных

кровоизлияниях или после 3 дней жизни при постнатальных кровоизлияниях.

3. Метаболические нарушения (гипогликемия, гипокальциемия, гипомagneмиемия, гипернатриемия) – 7–20% случаев. Судороги появляются либо во второй половине первых суток жизни, либо позднее – на 2–3-й дни жизни.
4. Инфекционный фактор – 5–20% случаев, обычно протекает в форме менингита, менингоэнцефалита [22].
5. Врожденные пороки развития центральной нервной системы – 5–10% случаев, судороги могут возникнуть в первые 2 часа жизни или после 3 дней жизни.
6. Генетические эпилептические синдромы – 6–10% случаев.
7. Другие причины – до 10% случаев.

Мозг в неонатальном периоде во многом уникален, и многие особенности обусловлены сроком гестации при рождении ребенка. Считается, что из-за незрелости головной мозг новорожденного склонен к судорогам из-за дисбаланса и преобладания нейронального возбуждения над торможением [25, 26]. Предпосылкой этого дисбаланса является функциональное состояние «неонатального» нейрона. В зрелом мозге рецептор ГАМК отвечает за создание синаптического потенциала, который снижает вероятность того, что постсинаптический нейрон будет генерировать потенциал действия [25, 27]. Это достигается за счет снижения потенциала клеточной мембраны вследствие модуляции хлоридных и калиевых каналов. Потенциал клеточной мембраны снижается, обеспечивается приток хлорида внутрь клетки, что противодействует возбуждающим постсинаптическим потенциалам, генерируемым глутаматными стимулами. В мозге новорожденных внутриклеточная концентрация хлоридов высока с изменением градиента хлорид-ионов. Таким образом, когда рецептор ГАМК стимулируется, каналы хлорид-ионов открываются, происходит отток хлорид-ионов и деполяризация нейрона за счет притока ионов натрия и кальция [28, 29].

Выявление причины НП может определить прогноз и стратегию лечения, поэтому установление этиологии является чрезвычайно важным, в том числе и для анализа вероятности развития эпилепсии у ребенка в последующем. Нами было выполнено ретроспективное исследование для выявления структуры этиологии НП у 47 недоношенных новорожденных с диагностированными (клинически и электроэнцефалографически) неонатальными судорогами; срок гестации составил 28–36 недель при рождении. Результаты исследования показали, что в 31,9% случаев (15/47) основной причиной развития НП было гипоксически-ишемическое повреждение ЦНС; в 21,3% (10/47) – внутрижелудочковое кровоизлияние III и IV степени; внутриутробная инфекция с поражением ЦНС в виде менингита и менингоэнцефалита – 23,4% случаев (11/47); в 14,9% (7/47) – метаболические нарушения; в 8,5% случаев (4/47) – врожденные пороки развития ЦНС. Полученные результаты сопоставимы с международными данными по этиологическим причинам неонатальных приступов.

Диагностика неонатальных приступов должна включать тщательный сбор анамнеза (в том числе анализ перинатального периода), неврологический осмотр, лабораторное исследование крови с обязательным

определением содержания глюкозы и электролитов, диагностикой TORCH-инфекции, исследование цереброспинальной жидкости, проведение нейровизуализации (нейросонографии, компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии), выполнение электроэнцефалографии, а при необходимости проведение генетического исследования.

Актуальные схемы лечения неонатальных судорог направлены на снижение гипервозбудимости головного мозга за счет применения противосудорожных препаратов с использованием фенобарбитала в качестве препарата первой линии. Порядка 50% приступов не купируются введением противосудорожных препаратов, а их использование может усугубить течение приступов и неврологический дефицит в более позднем возрасте, особенно для недоношенных [31]. Недоношенные новорожденные также более склонны к развитию тяжелых осложнений и менее чувствительны к лечению обычными противосудорожными препаратами из-за возрастных фармакокинетических и фармакодинамических особенностей [32]. Специфических схем лечения для недоношенных новорожденных пока не существует, что приводит к определенным трудностям в курации таких пациентов [33]. На сегодняшний день рекомендаций по ведению судорог у недоношенных новорожденных немного, и они не отличаются от таковых у доношенных новорожденных. Своевременность в определении этиологического фактора неонатальных приступов выступает решающим моментом в эффективности лечения и исходе.

Этиотропное лечение подразумевает устранение причины (если это возможно), которая привела к возникновению судорог [34]. Основными направлениями лечения являются: коррекция метаболических процессов (гипогликемии, гипокальциемии, гипомагниемии, нарушений метаболизма пиридоксина, метаболического ацидоза); удаление токсинов с помощью диализа, заменного переливания крови или плазмафереза; антибактериальная терапия (по показаниям).

Патогенетическое лечение актуально до выполнения и получения результатов всех вышеперечисленных исследований и состоит из назначения лекарственных препаратов, подавляющих судорожную активность ЦНС [34]. Используется седуксен (сибазон, диазепам, реланиум) – 0,5% раствор 0,2–0,3 мг/кг (0,04–0,06 мл/кг) внутривенно, при внутримышечном введении 0,5–1,0 мг/кг (0,08–0,1 мл/кг); фенобарбитал – перорально 10–25 мг/кг/сутки в 3 приема и далее по 4–5 мг/кг/сутки в 2–4 приема. При резистентных к обычной терапии судорогах у детей первого дня жизни можно использовать внутримышечно или внутривенно 50–100 (300) мг витамина В₆. Если имеются пиридоксинзависимые судороги, то эффект наступает через несколько минут.

В случае некупируемого судорожного синдрома – перевод ребенка на ИВЛ и назначение миорелаксантов (ардуан 0,1 мг/кг).

НП у недоношенных новорожденных приводят к повышенному риску развития ряда заболеваний, таких как детский церебральный паралич, эпилепсия, психоречевые нарушения, микроцефалия, нарушение зрения и слуха. Смертность у недоношенных детей выше (32–35%), чем у доношенных новорожденных с судорогами (5,4–15%) [25, 34]. Факторы риска смертности включают массу тела при рождении

ниже 1000 г, срок при рождении менее 28 недель и серьезные аномальные фоновые паттерны ЭЭГ (изоэлектрическая или низковольтная инвариантная активность, «вспышка-угнетение» или постоянная прерывистая активность), а также длительная продолжительность приступов, а именно эпилептический статус [35]. Детский церебральный паралич как исход у пациентов, страдающих неонатальными приступами, встречается чаще у недоношенных новорожденных, чем у доношенных, особенно когда недоношенность связана с перивентрикулярной лейкомаляцией, тяжелым внутрижелудочковым кровоотечением, системным заболеванием или инфекциями [8, 9, 25, 26]. Когнитивные нарушения в виде умственной отсталости и задержки развития развиваются у 64% недоношенных детей с судорогами по отношению к 29% у детей без судорог. Наблюдается высокий уровень тяжелых когнитивных нарушений – 61% случаев, с более низким уровнем умеренных – 22% случаев, и легких когнитивных нарушений – 17% случаев. Нарушение зрения и слуха встречается в 43% и 11% соответственно у недоношенных новорожденных с неонатальными приступами при 14% и 4% у недоношенных новорожденных без судорог соответственно [36]. Благоприятный исход неонатальных судорог без неврологического дефицита и формирования эпилепсии в дальнейшем наблюдается в 12–25% случаев [35].

Развитие НП не означает начала эпилепсии, скорее, они выступают как фактор риска ее развития, наряду с другими проявлениями повреждения головного мозга. Так, по данным Y. Tu et al. (2019), опубликованным в журнале *Epilepsia* [37], среди недоношенных новорожденных со сроком гестации 32 недели и менее частота возникновения НП составила 33%, а вот эпилепсия с дебютом в возрасте от 5 до 33 месяцев после рождения развилась только в 2,8% случаев. Авторы отмечают, что более высокий риск развития эпилепсии (21,6%) отмечен у тех недоношенных новорожденных, которые имели значительное неонатальное повреждение головного мозга (кистозную перивентрикулярную лейкомаляцию и ВЖК III–IV степени), по отношению к 1% эпилепсии среди недоношенных новорожденных без ПВЛ и ВЖК III–IV степени. Частота эпилепсии через 1 год, 5 и 10 лет наблюдения была выше у пациентов с отягощенным анамнезом по НП, а фармакорезистентность наблюдалась в 42% случаев у недоношенных детей в случае развития эпилепсии. По данным A. Andreolli (2019), возраст начала эпилепсии среди тех, у кого в анамнезе были НП, составлял 10,5 месяца и 61,8 месяца – среди детей без НП в анамнезе [38]. Результаты систематического обзора, проведенного в 2019 году и опубликованного в журнале *Epilepsia*, включавшего 11 статей с суммарным количеством участников более 4,5 млн человек, показали, что риск эпилепсии в 2,16 раза выше среди детей, рожденных до 37-й недели гестации, чем в группе доношенных новорожденных (≥ 37 недель) [39].

■ ВЫВОДЫ

1. Неонатальные приступы у недоношенных детей представляют собой полиэтиологическую группу церебральных нарушений с преимущественно симптоматической причиной их развития.

2. Неонатальные приступы полиморфны по клиническим и электроэнцефалографическим проявлениям, что создает широкие границы для их определения и затрудняет верификацию, при этом клинический характер приступов имеет значение в выборе направления диагностического поиска этиологии нарушений.
3. Высокая частота субклинических приступов, высокая вероятность неэффективности первого противосудорожного препарата, а также высокий риск неблагоприятного исхода у недоношенных новорожденных подтверждают необходимость в своевременной диагностике и разработке эффективных схем лечения неонатальных приступов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pellegrin S., Munoz F.M., Padula M. (2019) Neonatal seizures: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, 37 (52), pp. 7596–7609.
2. Galanopoulou A.S. (2015) Seizures and syndromes of onset in the two first years of life. *Epilepsy Behavior*, vol. 51, pp. 240–241.
3. Panayiotopoulos C.P. (2005) *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing. ISBN-10: 1-904218-34-2.
4. Lanska M.J., Lanska D.J., Baumann R.J., Kryscio R.J. A (1995) population-based study of neonatal seizures in Fayette County. *Kentucky Neurol.*, 45, pp. 724–732.
5. Ronen G.M., Penney S., Andrews W. (1999) The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr.*, 134, pp. 71–75.
6. Shah D.K., Zempel J., Barton T., Lukas K., Inder T.E. (2010) Electrographic seizures in preterm infants during the first week of life are associated with cerebral injury. *Pediatr Res.*, 67, pp. 102–106.
7. Weeke L.C., van Ooijen I.M., Groenendaal F., van Huffelen A.C., van Haastert I.C., van Stam C. (2017) Rhythmic EEG patterns in extremely preterm infants: classification and association with brain injury and outcome. *Clin Neurophysiol.*, 128, pp. 2428–2435.
8. Zhauniaronak I., Shalkevich L., Lun A. (2020) Sovremennyye predstavleniya o mekhanizmkh formirovaniya periventrikulyarnoy leykomalyatsii u nedonoshennykh novorozhdennykh. *Reproduktivnoe zdorove. Vostochnaia Evropa*, vol. 10, no 3, pp. 350–357.
9. Zhevneronok I., Shalkevich L., Lun A. (2019) Vnutrizheludochkovye krovoizlianiia u nedonoshennykh novorozhdennykh [Intraventricular hemorrhage in premature infants]. *Reproduktivnoe zdorove. Vostochnaia Evropa*, vol. 9, no 6, pp. 729–737.
10. Mukhin K. (2017) Opredeleniye i klassifikatsiya epilepsii. Proyekt klassifikatsii epilepticheskikh pristupov 2016 goda. *Russkiy zhurnal detskoj neurologii*, vol. 12, no 1, pp. 8–20.
11. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. (2004) *Aicardi's epilepsy in children*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 188–209.
12. Mizrahi E. (2008) *Neonatal seizures. Pediatric Epilepsy diagnosis and therapy*, 3rd ed. New York: Demos, pp. 229–240.
13. Pressler R. (2021) The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. *Epilepsia*, vol. 1, pp. 1–14.
14. Pisani F., Prezioso G., Spagnoli C. (2020) Neonatal seizures in preterm infants: A systematic review of mortality risk and neurological outcomes from studies in the 2000's. *Seizure*, vol. 75, pp. 7–17.
15. Davis A.S., Hintz S.R., Van Meurs K.P. (2010) Seizures in extremely low birth infants are associated with adverse outcomes. *J Pediatr.*, vol. 157, no 5, pp. 720–725.
16. Uria-Avellanal C., Marlow N., Rennie J.M. (2013) Outcome following neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.*, vol. 18, no 4, pp. 224–232.
17. Volpe J.J. (1989) Neonatal seizures: Current concepts and revised classification. *Pediatrics*, vol. 84, no 3, pp. 422–428.
18. Mizrahi E.M. (2002) *Symptomatic neonatal seizures. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey & Co Ltd., pp. 15–31.
19. Plouin P., Kaminska A. (2013) Neonatal seizures. *Handb Clin Neurol.*, vol. 111, pp. 467–76.
20. Malone A., Ryan C.A., Fitzgerald A. (2009) Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia*, vol. 50, pp. 2097–2101.
21. Pressler R. (2018) Neonatal seizures: Closing the knowledge and treatment gap. *Epigraph*, vol. 20, Issue 2.
22. Pisani F., Spagnoli C. (2019) Outcome in preterm infants with seizures. *Handb Clin Neurol.*, vol. 162, pp. 401–414.
23. Talkad S., Raghuvver M.D., Rosey E. (2020) Seizures in Pre-term Infants Less than 29 Weeks: Incidence, Etiology, and Response to Treatment. *Kansas Journal of Medicine*, vol. 3, pp. 134–142.
24. Vasudevan C., Levene M. (2013) Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.*, vol. 18, no 4, pp. 185–191.
25. Glass H.C. (2014) Neonatal seizures: advances in mechanisms and management. *Clin Perinatol.*, 41 (1), pp. 177–90.
26. Glass H.C., Costarino A.T., Stayer S.A. (2015) Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg.*, vol. 120, pp. 1337–1351.
27. Jensen F.E. (2009) Neonatal seizures: an update on mechanisms and management. *Clin Perinatol.* 36 (4), pp. 881–900.

28. Dzhala V.I., Talos D.M., Sdrulla D.A., Brumback A.C., Mathews G.C., Benke T.A., Delpire E., Jensen F.E., Staley K.J. (2005) NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med.*, 11 (11), pp. 1205–13.
29. Galanopoulou A.S. (2007) Developmental patterns in the regulation of chloride homeostasis and GABA(A) receptor signaling by seizures. *Epilepsia*, 48, Suppl 5, pp. 14–18.
30. Rennie J.M., de Vries L.S., Blennow M. (2019) Characterisation of neonatal seizures and their treatment using continuous EEG monitoring: A multicentre experience. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed.*, vol. 104, pp. 493–501.
31. Menendez M.A., Smith J., Engel T. (2020) Neonatal Seizures and Purinergic Signalling. *Int J Mol Sci.*, vol. 21.
32. Donovan M.D., Griffin B.T., Kharoshankaya L. (2016) Pharmacotherapy for neonatal seizures: current knowledge and future perspectives. *Drugs*, vol. 76, no 6, pp. 647–661.
33. Pisani F., Spagnoli C. (2018) Acute symptomatic neonatal seizures in preterm neonates: etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med.*, vol. 23, no 3, pp. 191–196.
34. Shalkevich L. (2020) Neonatal'nyye sudorogi [Neonatal seizures] *Sovremennyye perinatal'nyye meditsinskiye tekhnologii v reshenii problem demograficheskoy bezopasnosti. Sbornik nauchnykh trudov*, vol. 13, pp. 412–418.
35. Spagnoli C., Falsaperla R., Deolmi M., Corsello G., Pisani F. (2018) Symptomatic seizures in preterm newborns: a review on clinical features and prognosis. *Ital J Pediatr.*, vol. 44, no 1, p. 115.
36. Boylan G.B., Pressler R.M., Rennie J.M. (1999) Outcome of electroclinical, electrographic, and clinical seizures in the newborn infant. *Dev Med Child Neurol.*, vol. 41, pp. 819–825.
37. Tu Y.F., Wang S.T., Shih H.I., Wu W.H., Huang C.C. (2019) Epilepsy occurrence after neonatal morbidities in very preterm infants. *Epilepsia*, vol. 60, no 10, pp. 2086–2094.
38. Andreolli A., Turco E.C., Pedrazzi G., Beghi E., Pisani F. (2019) Incidence of Epilepsy after Neonatal Seizures: A Population-Based Study. *Neuroepidemiology*, vol. 52, no 3–4, pp. 144–151.
39. Li W., Peng A., Deng S., Lai W., Qiu X., Zhang L., Chen L. (2019) Do premature and postterm birth increase the risk of epilepsy? An updated meta-analysis. *Epilepsy Behav.*, vol. 97, pp. 83–91.

Подана/Submitted: 05.01.2021

Принята/Accepted: 20.09.2021

Контакты/Contacts: shalkevich_@tut.by

DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.9.3.008>
УДК 616-08-039.75-082-053.2(476.1)

Кашляк О.С.¹, Зайцев Д.В.¹, Лазарчик И.В.¹, Тихоновец М.Ю.¹, Галашевская А.А.²

¹ Минская областная детская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Kashliak O.¹, Zaitsev D.¹, Lazarchik I.¹, Tikhonovets M.¹, Halasheuskaya A.²

¹ Minsk Regional Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Современное состояние паллиативной медицинской помощи детям на региональном уровне на примере Минской области

Current State of Palliative Medical Care for Children at the Regional Level on the Example of the Minsk Region

Резюме

Паллиативная помощь представляет собой систему мероприятий, направленных на поддержание качества жизни пациентов с неизлечимыми, угрожающими жизни и тяжело протекающими заболеваниями. Задача паллиативной помощи не только облегчить страдания пациента, но и оказать необходимую помощь семье. Детская паллиативная помощь – это самостоятельная служба с уникальной структурой и значительными отличиями от службы, оказывающей паллиативную помощь взрослому населению. Значительные сложности при оказании педиатрической паллиативной помощи возникают по ряду причин, в том числе из-за неопределенности в течении болезни, веры родственников пациента в чудесное исцеление, поиска баланса между информированием о фактическом состоянии пациента и сохранением надежды. В статье проанализирована динамика развития паллиативной помощи детям в Минской области за 2016–2020 годы, представлена нозологическая структура заболеваний, приводящих к статусу паллиативного пациента, а также описан опыт проведения длительной респираторной поддержки на дому.

Ключевые слова: дети, паллиативная помощь, хоспис, помощь в конце жизни, некурабельный пациент, нозологические формы.

Abstract

Palliative care is a system of measures aimed at maintaining the quality of life of patients with incurable, life-threatening and severe diseases. The task of palliative care is not only to alleviate suffering of the patient, but also to provide the necessary assistance to the family. Children's palliative care is an independent service with a unique structure and significant differences from the service that provides palliative care to the adult population. Significant difficulties in providing pediatric palliative care arise because of a number of reasons, including uncertainty about the course of disease, belief of patient's relatives in miraculous healing, search for the balance between information about the actual condition of the patient and preservation of hope. In the article, there is analyzed the dynamics of the development of palliative care for children in the Minsk region for 2016–2020; the nosological structure of diseases that lead to

the status of a palliative patient is presented; the experience of long-term respiratory support at home is described.

Keywords: children, palliative care, hospice, help at the end of life, incurable patient, nosological forms.

В настоящее время медицина достигла уровня, при котором выживают дети, ранее обреченные на гибель: с экстремально низкой массой тела, с врожденными пороками развития, после дорожно-транспортных происшествий и т. д. Все чаще родители осознанно сохраняют беременность, зная, что у ребенка врожденный порок развития. Это привело к тому, что во всем мире, включая Республику Беларусь, увеличивается число детей с ограничивающими продолжительность жизни заболеваниями [1, 2]. Помимо радикального лечения данной категории пациентов, требуется также паллиативная помощь, которая предусматривает проведение лечебных процедур и манипуляций, применение методов оказания медицинской помощи, направленных на избавление от боли и облегчение других проявлений заболевания в целях улучшения качества жизни не только пациента, но и его семьи [3].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет паллиативную медицинскую помощь как «подход, позволяющий улучшить качество жизни пациентов и членов их семей, столкнувшихся с проблемой смертельного заболевания, путем предотвращения и облегчения страданий благодаря раннему выявлению и точной оценке возникающих проблем и проведению адекватных лечебных вмешательств (при болевом синдроме и других расстройствах жизнедеятельности), а также оказанию психосоциальной и моральной поддержки» [4].

Оказание паллиативной помощи ведется на основании принципов, поддерживаемых ВОЗ:

- обеспечение облегчения боли и других беспокоящих пациента симптомов;
- утверждение жизни и принятие смерти как нормальных процессов;
- признание решения не торопить и не замедлять смерть;
- объединение психологических и духовных аспектов ухода за больным;
- предложение системы такой поддержки, чтобы помочь больным жить активной жизнью до конца;
- предложение системы такой поддержки, чтобы помочь семьям справиться с трудностями во время болезни родственника, а также его смерти;
- готовность улучшать качество жизни пациента и положительно влиять на течение болезни;
- подключение паллиативной помощи как можно раньше по ходу развития болезни, наряду с разными формами основного лечения, которые ставят своей задачей продление жизни [5].

Термин «паллиативная медицинская помощь» в Республике Беларусь закреплен в Законе Республики Беларусь «О здравоохранении» (Закон). Статья 16 Закона гласит: «Паллиативная медицинская

помощь – вид оказания медицинской помощи при наличии у пациента неизлечимых, ограничивающих продолжительность жизни заболеваний, требующих применения методов оказания медицинской помощи, направленных на избавление от боли и облегчение других проявлений заболеваний, когда возможности иных методов оказания медицинской помощи исчерпаны, в целях улучшения качества жизни пациента» [6].

В настоящее время в Республике Беларусь создана необходимая нормативная правовая база по организации паллиативной помощи детям. Паллиативная служба Минской области входит в систему паллиативной помощи Республики Беларусь, организованную на государственном уровне. В Минской области была создана и продолжает совершенствоваться система оказания паллиативной помощи детям в тесном взаимодействии с государственными (государственное учреждение «Республиканский консультативный центр паллиативной медицинской помощи детям» (РКЦ ПМПД)) и общественными организациями, такими как общественная благотворительная организация «Белорусский детский хоспис» и др.

Паллиативная медицинская помощь детям в Минской области оказывается как в стационарных организациях здравоохранения, так и в амбулаторных условиях. Паллиативная медицинская помощь в стационарных условиях оказывается в государственном учреждении здравоохранения (ГУЗ) «Слуцкий специализированный дом ребенка для детей с органическим поражением центральной нервной системы и нарушением психики», выделено 20 коек; ГУЗ «Борисовский специализированный дом ребенка» – 5 коек. При необходимости разворачиваются паллиативные палаты в составе учреждения здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница» (УЗ «МОДКБ»), центральных районных больницах (ЦРБ), центральной городской больнице (ЦГБ), центральной районной клинической больнице (ЦРКБ).

На 01.01.2021 в ГУЗ «Слуцкий специализированный дом ребенка для детей с органическим поражением центральной нервной системы и нарушением психики» находится 20 пациентов, в ГУЗ «Борисовский специализированный дом ребенка» – 2 пациента. В 2021 году в учреждениях здравоохранения Минской области функционировало 5 паллиативных коек.

На амбулаторном уровне функционирует кабинет паллиативной помощи детскому населению в УЗ «Молодечненская ЦРБ». В 22 регионах Минской области приказами главных врачей назначены ответственные за оказание паллиативной помощи детям. Координирует работу по оказанию паллиативной помощи детскому населению главный внештатный специалист по паллиативной помощи детям главного управления по здравоохранению (ГУЗО) Миноблсполкома. Межведомственное взаимодействие регулируется Инструкцией о межведомственном взаимодействии по оказанию помощи семьям, воспитывающим детей-инвалидов, утвержденной приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 08.10.2018 № 1002 [7].

На рис. 1 представлена организационная структура паллиативной помощи детям Минской области и взаимодействие между различными ведомствами, участвующими в оказании паллиативной помощи.



Рис. 1. Структура и межведомственное взаимодействие государственных организаций, оказывающих паллиативную медицинскую помощь детям

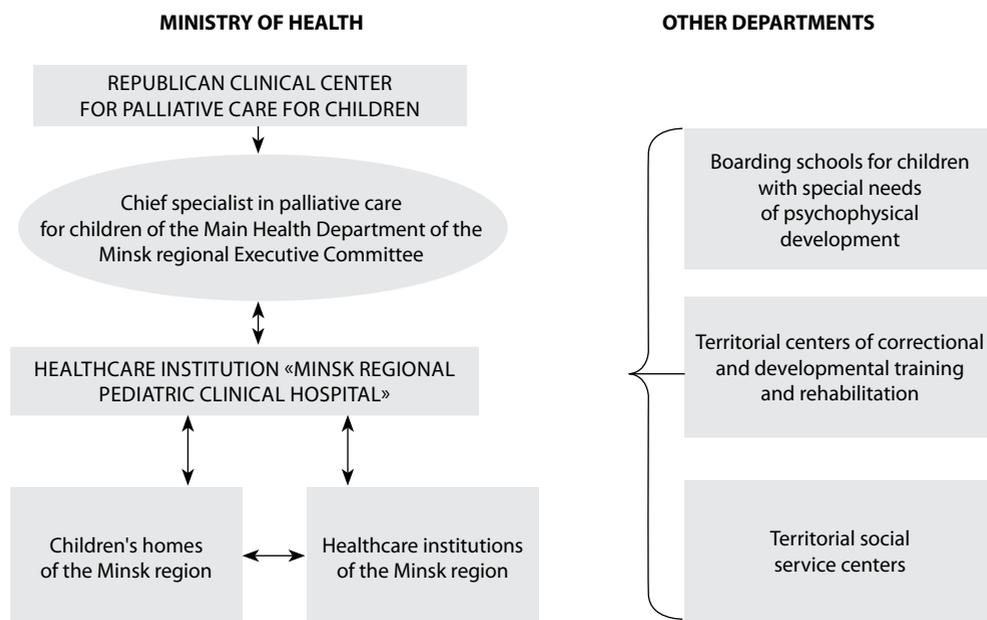


Fig. 1. Structure and interdepartmental interaction of state organizations providing palliative medical care to children

Для организации адекватной помощи необходим учет пациентов, которые нуждаются в оказании паллиативной помощи. Для реализации этой задачи приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22.10.2014 № 1084 «О создании Республиканского регистра детей, нуждающихся в паллиативной помощи» была создана единая республиканская база данных, которая объединила всех пациентов в возрасте с рождения до 18 лет, нуждающихся в оказании паллиативной помощи. В базу вносятся сведения о пациенте, есть возможность прикрепить сканированные изображения медицинских документов и документы в электронном виде.

В 2020 году приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 02.09.2020 № 890 «Об утверждении положения о республиканском регистре детей, нуждающихся в паллиативной помощи» усовершенствовал работу с данным информационным ресурсом. Создание единой базы позволило систематизировать работу с документацией, оценить качество оказания паллиативной помощи детям, обеспечить взаимодействие между различными организациями здравоохранения в области оказания паллиативной помощи детскому населению.

Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.12.2014 № 107 «О некоторых вопросах организации оказания медико-социальной и паллиативной медицинской помощи» определены медицинские показания для оказания паллиативной медицинской помощи:

- хронические неизлечимые, ограничивающие продолжительность жизни и угрожающие жизни заболевания, требующие купирования боли и других патологических симптомов у пациента, когда выполнение иных методов оказания медицинской помощи неэффективно и (или) невозможно, в целях улучшения качества жизни пациента;
- прогнозируемый ограниченный срок жизни пациента или терминальная фаза заболевания;
- отказ пациента с хроническим прогрессирующим заболеванием от всех видов и методов оказания специализированной медицинской помощи при наличии патологических симптомов, усугубляющих качество жизни пациента.

Под паллиативное наблюдение ребенок оформляется консилиумом республиканского, областного или территориального учреждения здравоохранения с определением группы паллиативной медицинской помощи. Изменение или снятие группы паллиативной медицинской помощи также проводится консилиумом государственной организации здравоохранения, которая оказывает ребенку медицинскую помощь [7]. Информация о ребенке, нуждающемся в паллиативной помощи, передается в РКЦ ПМПД и главному внештатному специалисту по паллиативной помощи детям для внесения в республиканский регистр детей, нуждающихся в паллиативной помощи, планирования паллиативной помощи, проведения анализа качества оказания паллиативной помощи детям.

В Минской области, как и во всем мире, наблюдается увеличение количества детей, нуждающихся в паллиативной помощи. На 01.01.2017 под паллиативным наблюдением состоял 171 ребенок, из них амбулаторно наблюдались 132 ребенка. В доме ребенка находилось 11 детей,

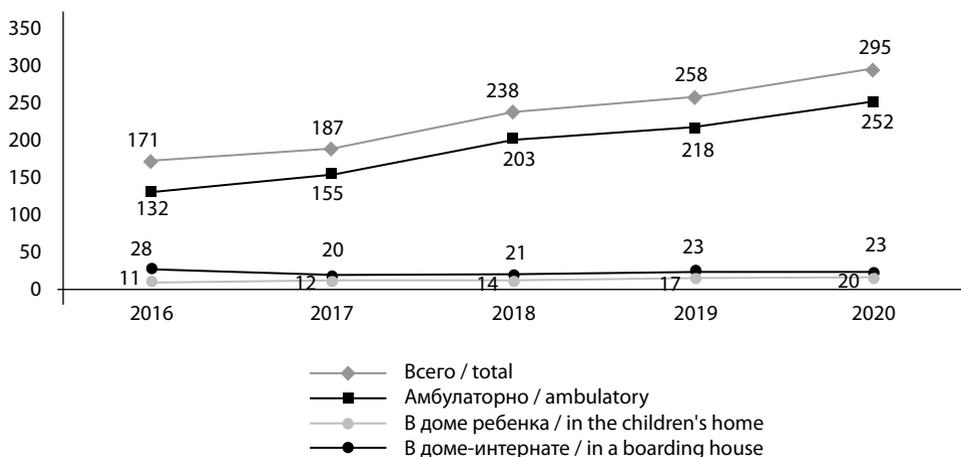


Рис. 2. Динамика количества детей, находящихся под паллиативным наблюдением в Минской области в 2016–2020 гг.

Fig. 2. Dynamics of the number of children under palliative care in the Minsk region in 2016–2020

в домах-интернатах – 28 детей. На 01.01.2021 количество детей, находящихся под паллиативным наблюдением, увеличилось на 124 человека и составило 295 детей, из них 252 ребенка наблюдались амбулаторно, 20 – в доме ребенка и 23 – в домах-интернатах (рис. 2).

Однако, несмотря на рост числа детей, нуждающихся в оказании паллиативной помощи, это еще не все дети, которым требуется данный вид помощи. При появлении в семье ребенка, нуждающегося в паллиативной помощи, перед семьей встает неизбежная угроза смерти близкого человека. В жизни пациента и его семьи происходят значительные изменения, направленные на организацию быта в новых условиях. Не развитая в должной мере безбарьерная среда, стигматизация в обществе пациентов, имеющих паллиативный статус, отождествление у большинства населения понятий «паллиативная помощь» и «смерть» создают риск того, что семья становится более уязвимой и выключается из общественной жизни. Несмотря на существующие программы социального обеспечения, работу по реабилитации и т. д., в обществе транслируется мнение, что паллиативная помощь оказывается детям в терминальном состоянии без проведения реанимационных мероприятий. Родители, опасаясь статуса паллиативного пациента, отказываются от данного вида помощи. Кроме того, не исключена ситуация, когда медработники на местах отговаривают родителей от оформления статуса паллиативного пациента, убеждая в том, что паллиативный статус пациента – это отказ от лечения. Эта проблема актуальна не только для Беларуси, но и для зарубежных стран [8]. На самом деле это не так, и наряду с лечением ребенок получает паллиативную помощь в виде работы с физическим терапевтом, игровым терапевтом, логопедом-дефектологом, инструктором по лечебной физкультуре, коррекцию белково-энергетической недостаточности, психологическую помощь семье и другие виды помощи.

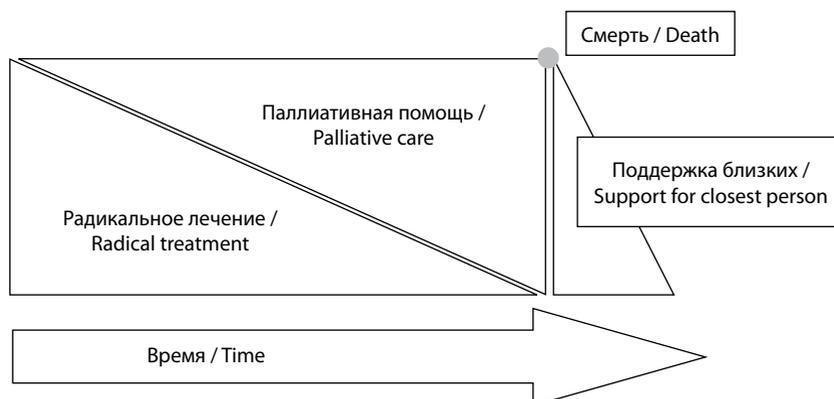


Рис. 3. Соотношение радикального лечения и паллиативной помощи детям [4]

Fig. 3. The proportion of radical treatment and palliative care for children [4]

Боль и другие физические страдания, беспомощность, одиночество и социальная изоляция не должны быть повседневными реалиями пациента, имеющего статус паллиативного. Согласно схеме, предложенной ВОЗ для оказания паллиативной помощи, если представить оказание помощи ребенку с заболеванием, позволяющим включить его под паллиативное наблюдение, можно заметить, что лечебная и паллиативная помощь должны начинаться практически одновременно, с постепенным увеличением доли паллиативной помощи и сопровождением специалистами по паллиативной помощи семьи после потери ребенка (рис. 3) [4].

О неполноте охвата паллиативной помощью нуждающихся в ней детей свидетельствует тот факт, что число пациентов, находящихся под паллиативным наблюдением, ниже расчетного числа нуждающихся в паллиативной помощи. Потребность в паллиативной помощи детям вычисляется как сумма числа умерших детей (за исключением детей, умерших в раннем неонатальном периоде, от внешних причин и синдрома внезапной смерти) и числа детей-инвалидов со степенью утраты здоровья (СУЗ) 3 и 4, имеющих заболевания по МКБ-10, при которых показана паллиативная помощь. В среднем по республике данный показатель составляет 10–12 на 10 тысяч детей [7]. Для Минской области на 288 251 ребенка расчетный показатель составляет примерно 345 человек, число детей под паллиативным наблюдением на 01.01.2021 – 295 человек.

В настоящее время в Республике Беларусь согласно Инструкции «Об организации оказания паллиативной медицинской помощи детям», утвержденной приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 04.04.2019 № 403, выделяют три группы паллиативной помощи:

- 1-я группа (краткосрочная паллиативная медицинская помощь) – дети с тяжелыми, угрожающими жизни состояниями или ограничивающими продолжительность жизни заболеваниями в терминальной стадии (например, с онкологическими заболеваниями);

- 2-я группа (долгосрочная паллиативная медицинская помощь) – дети с ограничивающими продолжительность жизни заболеваниями, имеющими разную степень прогрессирования, при которых преждевременная смерть неизбежна, но прогнозируется в относительно отдаленном периоде при условии проведения паллиативных мероприятий (генетические заболевания, тяжелые неврологические заболевания и др.);
- 3-я группа – дети с угрожающими жизни состояниями или ограничивающими продолжительность жизни заболеваниями, имеющими неопределенный прогноз, в том числе возможность восстановления функции (последствия черепно-мозговой травмы, врожденные пороки развития и др.).

В Минской области на 01.01.2021 распределение детей по группам паллиативной помощи выглядело следующим образом (рис. 4): к 1-й группе относилось 9 человек (3,1%), ко 2-й группе – 238 человек (80,6%), к 3-й группе – 48 человек (16,3%).

Следует отметить, что нозологическая структура заболеваний у детей, находящихся под паллиативным наблюдением, отличается от взрослых. Так, по данным российских авторов, в нозологической структуре среди причин статуса паллиативного пациента преобладают онкологические заболевания [9], в то время как у детей процент новообразований невелик, а основную часть составляют заболевания нервной системы.

Нозологическая структура детей, находящихся под паллиативным наблюдением на 01.01.2021 по Минской области, представлена на рис. 5. Можно заметить, что на долю заболеваний нервной системы приходится 68,1%.

Основная цель детской паллиативной службы – оказание паллиативной помощи по месту жительства ребенка. При посещении детей, находящихся под паллиативным наблюдением, специалист проводит общий осмотр, выполняет необходимые процедуры, проводит обезболивающие мероприятия, обучает родителей уходу за ребенком. Одним из методов, позволяющих улучшить качество жизни пациентов с

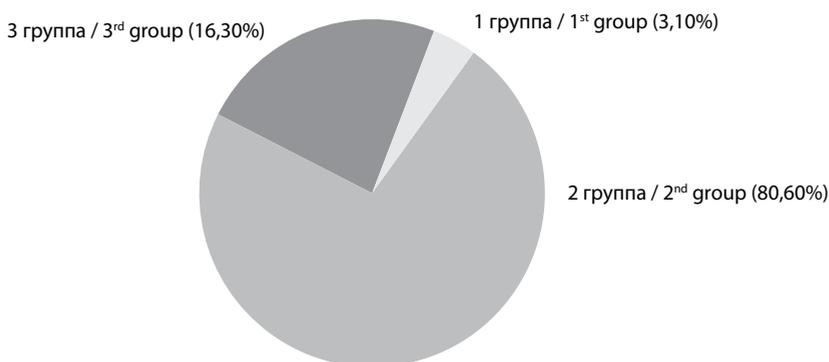


Рис. 4. Структура детей Минской области по группам паллиативной помощи

Fig. 4. The structure of children of the Minsk region by palliative care groups

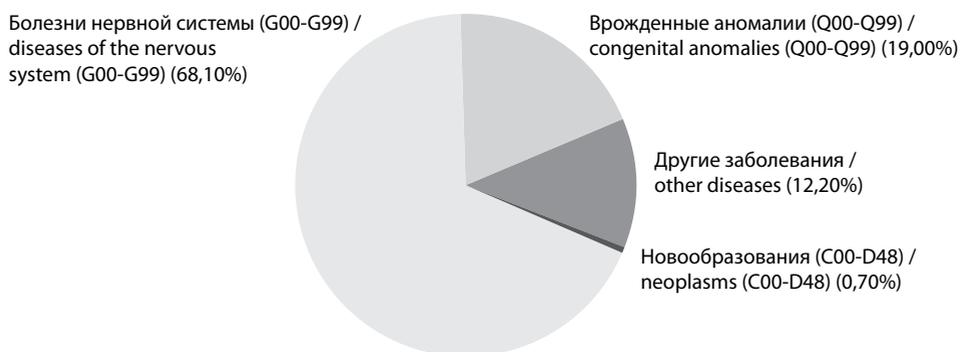


Рис. 5. Нозологическая структура заболеваний у детей, находящихся под паллиативным наблюдением в Минской области

Fig. 5. Nosological structure of diseases of children under palliative care in the Minsk region

некоторыми заболеваниями, является длительная респираторная поддержка. Респираторная поддержка детей дома обученными родителями – безопасный и эффективный метод паллиативной помощи [10].

В Минской области на 01.01.2021 из всех детей, находящихся под паллиативным наблюдением, 12 пациентов (4%) нуждались в длительной респираторной поддержке, при этом все из них были обеспечены портативными аппаратами искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на дому. Неинвазивную вентиляцию легких получали 5 детей, инвазивную вентиляцию легких – 7 детей. Основными показаниями для перевода детей на ИВЛ были нервно-мышечные заболевания – 9 детей, из них со спинальной мышечной атрофией I типа (G12.0) – 4 ребенка, мышечной дистрофией (G71.0) – 3 ребенка, другими наследственными спинальными мышечными атрофиями (G12.1) – 2 ребенка.

Среди других нозологий, послуживших причиной перевода ребенка на ИВЛ, были детский церебральный паралич (G80), дегенеративная болезнь нервной системы неуточненная (G31.9) и последствия воспалительных заболеваний центральной нервной системы (G09) – по одному пациенту соответственно.

В Республике Беларусь обеспечение аппаратом для проведения ИВЛ в домашних условиях проводится согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 15.06.2016 № 77 «Об установлении перечня медицинских показаний и медицинских противопоказаний для обеспечения граждан техническими средствами социальной реабилитации». Данным документом определены следующие показания к ИВЛ на дому: прогрессирующие нервно-мышечные заболевания, нарушения дыхания центрального генеза, фиброз легочной ткани различной этиологии, нарушения проводимости дыхательных путей и иные заболевания и состояния, приводящие к необходимости длительной респираторной поддержки. Важным условием проведения ИВЛ на дому является стабильное состояние пациента, наличие спонтанного дыхания, нахождение пациента в сознании, а также желание и возможность родителей ухаживать за пациентом на ИВЛ [7].

Специалистами УЗ «МОДКБ» ведется учет детей, нуждающихся в респираторной поддержке, осуществляется индивидуальный подбор респираторного оборудования, проводится обучение родителей уходу за ребенком, находящимся на ИВЛ, проводится подготовка пациента к переводу из отделения анестезиологии и реанимации под домашнее наблюдение. Дети, находящиеся на ИВЛ, регулярно наблюдаются участковым врачом-педиатром; за каждым ребенком приказом главного врача территориальной организации здравоохранения закреплен врач-реаниматолог. При необходимости медицинские работники и родители получают консультацию врача-реаниматолога выездной бригады Республиканского консультативного центра паллиативной медицинской помощи детям, областного педиатрического реанимационного консультативного центра МОДКБ.

Еще одним разделом паллиативной помощи детскому населению является медико-социальная помощь, когда в трудной жизненной ситуации при необходимости дать семье отдых от ухода за тяжелобольным ребенком и организовать психологическую поддержку по заявлению законного представителя организовывается наблюдение и уход силами медицинского персонала стационарного отделения РКЦ ПМПД. Срок оказания медико-социальной помощи составляет до 28 дней в календарном году, данный вид помощи оказывается на платной основе.

Одним из разделов паллиативной помощи является «помощь в конце жизни». Хотя смерть – это нормальная часть жизни, она часто рассматривается как нечто негативное. Это сложный вопрос, из-за которого паллиативная помощь продолжает стигматизироваться. Как следствие, многие люди умирают в одиночестве и с болью не только физической, но и душевной [11, 12]. Удовлетворение желания пациента или его законных представителей провести последние дни жизни там, где они хотели бы, считается одним из основных этических принципов оказания паллиативной помощи.

При планировании помощи в конце жизни больным со злокачественными новообразованиями и другими тяжелыми заболеваниями рассматриваются такие формы помощи в зависимости от места ее оказания, как стационарное отделение РКЦ ПМПД, помощь на дому силами участковой службы или организация паллиативной палаты в территориальном учреждении здравоохранения с привлечением специалистов выездной службы РКЦ ПМПД. Чаще всего сложные некурабельные пациенты получают помощь в конце жизни в стационаре. За 12 месяцев 2020 года по Минской области умерло 11 пациентов, из них 9 человек – в стационаре и только 2 ребенка – на дому.

Следует отметить, что продолжительность болезни, а соответственно и паллиативного наблюдения у детей может протекать от нескольких дней до нескольких лет, что также является отличительной чертой детской паллиативной помощи. Подопечные могут находиться под паллиативным наблюдением длительно, вплоть до 18 лет, переходя впоследствии под патронаж взрослых служб. Кроме того, при успешном лечении и реабилитации пациентов с 3-й группой паллиативного наблюдения статус паллиативного пациента может быть снят. Так, в 2020 году под наблюдение взрослой паллиативной службы было переведено 11 пациентов: 10 из них – с болезнями нервной системы и один ребенок – с ВИЧ.

Таким образом, паллиативная помощь детскому населению успешно развивается в Минской области, однако требует пристального внимания к своим проблемам. Для полноценного функционирования системы паллиативной помощи необходимы значительные ресурсы, которые заключаются не только в материально-техническом обеспечении пациентов необходимыми устройствами и расходными материалами. Также необходимо участие многих специалистов со средним и высшим медицинским и психологическим образованием для осуществления реабилитации пациента и его семьи. Залогом успешного решения проблемы стигматизации паллиативной помощи в первую очередь является работа со специалистами первичного звена, повышение их уровня знаний о целях, методах и способах оказания паллиативной помощи, просвещение населения в вопросах оказания паллиативной помощи.

Вклад авторов: Кашляк О.С., Лазарчик И.В., Галашевская А.А. – концепция и дизайн исследования; Кашляк О.С., Галашевская А.А. – сбор материала; Кашляк О.С. – написание текста; Кашляк О.С., Зайцев Д.В., Лазарчик И.В., Тихоновец М.Ю., Галашевская А.А. – редактирование.

Authors' contribution: Kashliak O., Lazarchik I., Halasheuskaya A. – research concept and design; Kashliak O., Halasheuskaya A. – collection of material; Kashliak O. – writing the text; Kashliak O., Zaitsev D., Lazarchik I., Tikhonovets M., Halasheuskaya A. – editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Connor S.R., Downing J., Marston J. (2017) Estimating the Global Need for Palliative Care for Children: A Cross-sectional Analysis. *J. Pain Symptom Manag.*, no 53, pp. 171–177.
- Vajnilovich E.G., Legkaja L.A., Gorchakova A.G., Burykin P.S. (2015) Mezdunarodnye principy organizacii palliativnoj pomoshchi detyam [International principles of the organization of palliative care to children]. *Zdravoohranenie (Minsk)*, no 5, pp. 22–27.
- (2013) *The International Children's Palliative Care Network. Palliative Care for Children Living with Non-Communicable Diseases – An ICPCN Position Paper*. Available at: <http://www.icpcn.org/wp-content/uploads/2013/07/ICPCN-Position-Paper-on-Living-with-Non-Communicable-Diseases.pdf> (accessed June 29, 2021).
- Davies E., Higginson I.J. (2004) *Palliative care. The solid facts*. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe. Available at: <https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/palliative-care-the-solid-facts> (accessed June 29, 2021).
- Simakhodsky A.S., Tkachenko A., Erman L.V. (2014) *Chronicheskie progressirujushchie zabolvaniya u detej, trebujuščie prinjatija medico-socialnyh reshenij (na osnovanii opyta Sankt-Peterburgskogo Detskogo Hospisa)* [Chronic progressing diseases in children that require medical and social decisions (based on the experience of the St. Petersburg Children's Hospice)]. St. Petersburg: Mikhail Fursov Printing House. (in Russian)
- O zdravoohranenii: Zakon Respubliki Belarus ot 18.06.1993 № 2435-XII: s izmeneniyami i dopolneniyami* [On healthcare: Law of the Republic of Belarus of June 18, 1993 № 2435-XII: with changes and additions]. Available at: <https://etalonline.by/document/?regnum=v19302435> (accessed June 29, 2021).
- Leghskaja L.A. (2021) Organizatsiya palliativnoj pomoshchi detyam [Organization of palliative care for children]. *Rukovoditel. Zdravoohranenie*, no 2. Available at: <http://erz.by/zhurnal/statia/organizacija-palliativnoj-pomoshchi-detyam> (accessed June 29, 2021).
- Filedner M.C., Zambrano S.C., Eychmueller S. (2021) Public perception of palliative care: a survey of the general population. *Palliat Care Soc Pract*, vol. 15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8191057/> (accessed June 29, 2021).
- Shchepin V.O., Telnova E.A., Karpova O.B., Proklova T.N. (2019) O problemah palliativnoj pomoshchi. [On the problems of palliative care] *Problemyi sotsialnoj gigijeny, zdravoohraneniya i istorii meditsiny*, vol. 27, no 1, pp. 36–40.
- Tibballs J., Henning R., Robertson C.F., Massie J., Hochmann M., Carter B., Osborne A., Stephens R.A., Scoble M., Jones S.E., White J., Bryan D. (2010) A home respiratory support programme for children by parents and layperson carers. *J Paediatr Child Health*, vol. 46, no 1–2, pp. 57–62.
- Johnston E.E., Alvarez E., Saynina O., Sanders L., Bhatia S., Chamberlain L.J. (2017) Disparities in the Intensity of End-of-Life Care for Children with Cancer. *Pediatrics*, vol. 140: e20170671. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28963112/> (accessed June 29, 2021).
- Johnston E.E., Alvarez E., Saynina O., Sanders L., Bhatia S., Chamberlain L.J. (2017) End-of-Life Intensity for Adolescents and Young Adults With Cancer: A Californian Population-Based Study That Shows Disparities. *J Oncol Pract*, vol. 13, no 9, pp. 770–781.

Подана/Submitted: 02.07.2021

Принята/Accepted: 20.09.2021

Контакты/Contacts: olga.kashliak@gmail.com

Chernyshova L.¹, Lysytsia O.², Stryha N.², Beglaryan S.¹, Shadrin O.³

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² National Children's Specialized Hospital "OKHMATDYT", Kyiv, Ukraine

³ Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Чернышова Л.И.¹, Лисица А.В.², Стрига Н.Н.², Бегларян С.А.¹, Шадрин О.Г.³

¹ Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

² Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», Киев, Украина

³ Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

Bone Marrow Transplantation as a Method of Choice in Treatment of Gain-of-Function Mutations in STAT1. Case Report

Трансплантация костного мозга как метод выбора при лечении мутации с усилением функции (Gain-of-Function Mutation) в STAT1. Клинический случай

Abstract

Gain-of-function mutations in signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) was described. This disease is often accompanied by severe immunodeficiency. In the treatment of such patients, antifungal, antibacterial therapy is used, which is not always effective. Some patients underwent bone marrow transplantation with various efficacy. The indications for bone marrow transplantation in this pathology remain uncertain. This causes difficulties for doctors and patients in making the choice of bone marrow transplantation. In this paper, we present a case of successful peripheral blood stem cell transplantation in a patient with gain-of-function mutations in STAT1. A boy at the age of 1 year and 8 months with gain-of-function mutations in STAT1 had a recurrent course of candidal infection (esophagitis, stomatitis), repeated lung lesions, repeated pneumonia with a poor or short-term response to antifungal and antibacterial drugs. Recurrent infections led to delay in physical development. Cellular immunodeficiency (decrease of CD4+ T-lymphocytes) was identified. The inexorable course of the infectious syndrome, deterioration of the quality of life of the patient and his family led to the decision to undergo bone marrow transplantation on demand of the child's parents. The possible favorable prognostic factors for successful bone marrow transplantation were early age, presence of gain-of-function mutations in the STAT1 mutation variant, and a related donor. The patient has survived. However, there were complications during the transplantation in the form of acute and then chronic graft-versus-host disease (GvHD). There was the reconstitution of immunity, the infectious process did not manifest. The patient has become active; at this time, he does not differ in his physical development from his peers. The decision to carry out transplantation should be made individually, based on the severity of immunodeficiency, desire of parents, and presence of possible favorable factors in a patient.

Keywords: STAT1, gain-of-function mutation, bone marrow transplantation, mucocutaneous candidiasis.

Резюме

Не так давно была описана мутация с усилением функции в STAT1. Эта мутация часто сопровождается клиникой тяжелого иммунодефицита. Применяемые в лечении таких пациентов антибактериальная и противогрибковая терапии не всегда эффективны. Некоторым пациентам проводилась трансплантация костного мозга с варьирующей эффективностью. Остаются неопределенными показания к трансплантации костного мозга при данной патологии. Это создает трудности для врачей и пациентов в принятии решения о трансплантации костного мозга. В данной работе мы описываем случай успешной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови пациенту с мутацией GOF в STAT1. У мальчика 1 года и 8 месяцев с мутацией GOF в STAT1 наблюдалось рецидивирующее течение кандидозной инфекции (эзофагит, стоматит), повторяющееся поражение легких, рецидивирующая пневмония со слабым ответом на антибактериальную и противогрибковую терапию. Рецидивирующие инфекции привели к задержке физического развития пациента. У него был выявлен клеточный иммунодефицит (снижение CD4+ Т-лимфоцитов). Неумолимое течение инфекционного синдрома, ухудшение качества жизни пациента и его семьи привели к решению провести трансплантацию костного мозга с согласия родителей. Возможными благоприятными прогностическими факторами успешной трансплантации костного мозга были ранний возраст, благоприятный вариант мутации GOF в STAT1 и наличие родственного донора. Пациент выжил, однако, в процессе трансплантации наблюдались осложнения в виде острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Произошло восстановление иммунитета, и инфекционный процесс не проявлялся. Пациент стал активным и в настоящее время в своем физическом развитии не отличается от сверстников. Решение о трансплантации при GOF в STAT1 должно приниматься в каждом случае индивидуально с учетом тяжести иммунодефицита, желаний родителей и наличия потенциально благоприятных факторов для ее исхода у пациента.

Ключевые слова: STAT1, мутация с усилением функции, трансплантация костного мозга, кожно-слизистый кандидоз.

■ INTRODUCTION

Recently (2011, 2012) two groups of researchers independently established heterozygous signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function (GOF) as a reason of T-helper 17 (Th17) deficiency and autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis (AD-CMC) [1, 2]. These mutations lead to inability of STAT1 dephosphorylation, hyperphosphorylation, increase of the linkage with DNA and GOF on STAT1 signals transmission. Moreover, a characteristic feature of patients with AD-CMC is a deficiency in Th17 responses, which is believed to be an immunological cause of muco-fungal infection. GOF mutations in STAT1 cause susceptibility to a number of infections, autoimmunity, impaired immune regulation and combined immunodeficiency. The manifestations of the disease can be mild or severe and life-threatening [3].

The standard of care for patients with STAT1 GOF mutations usually consists of supportive care options, including antimicrobial prophylaxis, alone or in conjunction with immunoglobulin replacement therapy, especially for patients with recurrent respiratory tract infections, with or without antibody deficiency [4–6].

Oral therapy with ruxolitinib, a Janus 1/2 (JAK1/2) kinase inhibitor that attenuates STAT1 activation by cytokine receptors, has also proven to be a viable alternative in combating disease complications including mucosal candidiasis and autoimmune diseases [7, 8]. However, these treatment options can't restore the immune deficiency.

Since these mutations have only recently been identified, a small number of patients have been reported in whom bone marrow transplantation (BMT) is accepted as a definitive treatment. Unfortunately, more than half of the registered patients died after transplantation due to multiple complications, most likely related to late decision or poor patient selection for BMT [4, 9, 10].

In describing two cases of heterozygous STAT1 GOF mutations mimicking combined immunodeficiency (CID) who were treated with hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT), the authors concluded that HSCT could be an alternative treatment option for selected patients with mutant STAT1 GOF with progressive life-threatening disease not responding to conventional therapy [11].

Until now, a small number of patients underwent HSCT with mixed results, making the recommendation for this therapy inconclusive [4, 9, 12–14].

The international research group on STAT1 GOF has published five cases on transplanted patients with AD STAT1 GOF mutations. Only two of them are currently alive without serious complications [4]. In the study by Leiding et al. six patients (40%) survived in the transplant cohort. Complications causing morbidity and mortality included secondary graft failure, infections, and bleeding. The main problem with HSCT in patients with STAT1 mutation is the high incidence of secondary graft failure, the cause of which is not fully understood [14].

The publication on behalf of the Working Group on Congenital Errors of the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation and the Consortium for the Treatment of Primary Immunodeficiency Disorders collected data from an international cohort of 15 patients with GOF-STAT1 mutations who underwent HSCT using various conditioning regimens and donor sources. This multinational cohort of 15 patients represented the largest population of GOF-STAT1 mutated patients undergoing HSCT. The cohort consisted of 9 men and 6 women, ranging in age from 13 months to 33 years old at the time of transplant. Indications for HSCT were severe clinical manifestations, including recurrent infections, autoimmunity, immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked (IPEX)-like symptoms resistant to drug therapy, hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) or CID. Data show that HSCT in patients with GOF-STAT1 mutations is curable, but carries a significant risk of secondary graft failure and death [14]. This work also noted that most of the transplanted patients had mutations DBD (M390T, N397D, T385M, N397D, S466R, C324F), while the rest had helix domain mutations (D165G, R274W, R274Q, D292E, I294T, H328R), which, possibly, reflects the more severe course of the disease in patients with DBD mutations, for whom HSCT may be considered as an earlier therapeutic option. All 5 survivors with donor chimerism from 95% to 100% established complete restoration of immunity and complete reversal of immunodeficiency and resolution of infectious and autoimmune manifestations. Only the age at the time of transplantation as a good prognostic factor reached statistical

significance. Disease like IPEX and mutation resulting in T385M were favorable factors; however, patients with these characteristics underwent transplantation at a younger age. These data suggest that HSCT may be considered curative, especially if performed early in patients with GOF-STAT1 mutations with severe phenotypes including those with symptoms similar to IPEX, CID, serious life-threatening infections and severe autoimmunity. The data indicate that HSCT may be curative for patients with GOF-STAT1 mutations. With full restoration of immunity, the manifestations of the disease disappear quickly and forever [14].

Consequently, the accumulation of additional HSCT results in patients with STAT1 GOF mutations can provide valuable information relevant to the management of this disease.

■ CASE REPORT

The male patient was born from the third pregnancy with a weight of 3900 g, height 56 cm. He was vaccinated against hepatitis B and BCG vaccine. He has a brother and sister who are healthy.

Episodes of oral candidiasis from the age of one month were reported. From the age of eight months oral candidiasis (stomatitis) became permanent. From one month of age, the child has recurrent bronchopulmonary infections, which required hospitalization every other month. Vomiting (1–2 times per day) appeared from the age of four months. Antifungal and antibacterial therapy had a weak or short time effects. Regression of motor skills was detected. The boy stopped walking and needed support while sitting. Child almost didn't gain weight. The weight was 7500 g at the age of one year. At 15 months of age the boy was administered for pediatric immunologist consultation. The boy was admitted to the clinic in serious condition: respiratory failure, constant cough, wheezing on both sides and crackling in the lower parts on the right. Vomiting up to 6 times a day with thick mucus was reported. Sluggishness, poor appetite, decreased physical activity (swaying while walking), weakness, lethargy, slowness of movement, physical development retardation. Candidal infection – massive whitish thrush on oral mucosa and erythematous plaques with macerated surface was located on the skin around the mouth and anus.

A chronic inflammatory process in lungs with symptoms of hyperpneumotosis on X-ray, catarrhal endobronchitis on bronchoscopy, esophageal candidiasis and high gastroesophageal reflux on esophagogastroduodenoscopy was diagnosed. A significant growth of *Candida* in culture from oral and esophageal mucosa was detected. Microorganisms were not detected in blood culture.

Changes in cellular immunity were present with decrease of CD3+T-cells (1752/μl, normal ranges: 2100–6200/μl) because of CD3+CD4+ T-cells – 762/μl, normal ranges: 1300–4300/μl, decrease of IgA – 0.29 g/l (normal range – 0.4–1.7) but IgG – 13.59 g/l (normal range – 3.5–13.6) and IgM – 1.15 g/l (normal range – 0.3–1.9) were in normal ranges.

Follow-up immunologic tests revealed fluctuation of CD3+CD4+ cells absolute counts (762–910/μl, normal ranges: 1300–4300/μl).

Exclusion of HIV was needed because of decreased CD3+CD4+ cells.

It was also important to exclude tuberculosis because the boy with combined immune deficiency was vaccinated with BCG after delivery.

Tuberculin skin test was negative. When the child was admitted under our supervision, the examination for tuberculosis was not carried out, but clinically this diagnosis was unlikely.

Recurrent infections with a variety of pathogens leading to significant morbidity suggested combined immunodeficiency, chronic mucocutaneous candidiasis, or Mendelian susceptibility to mycobacterial disease

Pathogenic variant was detected during genetic examination. c.1154C> T (p.Thr385Met), was identified in STAT1. STAT1 gene is associated with autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis due to increased functions STAT1 (gain-of-function). Pathogenic variant in STAT1, c.1154C> T (p.Thr385Met) in family members (brother, sister, mother and father) was not found.

Treatment with piperacillin-tazobactam, linezolid and intravenous voriconazole had short-time positive effect. Prophylaxis antifungal therapy was prescribed: fluconazole (in syrup or tab.) 100 mg/day 1 time a day under the control of a regional pediatric immunologist. Continued with sulfamethoxazole-trimethoprim in the prophylactic dose 2.5 mg TMP/kg/day – ½ tsp. 1 time a day for 3 months. Amoxicillin-clavulanate in a dose of 320 mg/day – 4 ml of syrup (160 mg) twice a day. Therapeutically and prophylactic prescriptions had only temporary effect.

At the age of 20 months in view of uncontrolled severe lung damage, oral-esophageal candidiasis resistant to treatment, changes in immunity corresponding to combined immunodeficiency (CID), the patient's generally poor quality of life, the question arose of performing bone marrow transplantation (BMT). The decision on the choice of BMT was difficult, given that with immunodeficiency as a result of gain-of-function mutations in STAT1, there is no consensus on the use of bone marrow transplantation as a treatment due to the high mortality of such patients with it. At the same time, the data that the survivors after BMT with gain-of-function mutations in STAT1 completely underwent reconstitution of immunity, was in favor of BMT. The decision was made jointly with the patient's parents, who, despite all the risks, insisted on BMT because of the poor quality of life of the child and the whole family and the lack of hope for improvement.

The donor should be the boy's sister, who has a complete HLA compatibility with the consent of the parents, BMT is planned to be made by children's oncohematologists/transplantologists.

The child was hospitalized in the BMT department at the age of 22 months. The condition at the time of hospitalization was moderate to severe, due to the underlying disease, respiratory failure of the first degree, protein-energy deficiency of the second degree, moderate deficiency anemia.

Systemic antibacterial (meropenem), antifungal therapy (voriconazole), substitution intravenous human immunoglobulin 10%, partial parenteral nutrition, therapy with parenteral iron, erythropoietin was prescribed in preparation for allo-hematopoietic stem cell transplant (HSCT).

The child's condition was stabilized. Almost complete resolution of pulmonary symptoms (reduction of breathing rate to normal, normalization of the auscultatory picture) was achieved. Eliminated protein-energy deficiency by partial parenteral and correction of enteral nutrition (added 1.6 kg in weight). Anemia is adjusted from moderate to mild.

A comprehensive pre-transplant examination of the patient and the donor. There were no absolute contraindications to allo-HSCT.

Table 1
Transplant procedure and complications

Parameters	Patient	Parameters	Patient
Age at HSCT	22 month	Engraftment	ANC, PLT D+15
Source of donor	MSD, female PBSC	GvHD prophylaxis	CsA, Mtx
CD34+ count	5×10 ⁶ /kg	Transplant related complication	No
CD3+ count	11×10 ⁷ /kg	Acute GvHD	Engraftment syndrome: fever, pulmonary edema, skin rash (D+9); Acute GvHD (fever, skin, lung?) (D+35)
Conditioning regimen	Treo/Flu/Thio+G-CSF +ATG +Rituximab	Chronic GvHD	Skin, gastrointestinal tract, lung? Autoimmune colitis?

Somatic status of the patient, before the procedure of allo-HSCT, on the Lansky scale was 70% [15].

Conditioning: Treosulfan / Fludarabine / Thiotepa + ATG "Timoglobulin" 5 mg/kg + rituximab 100 mg/m² + G-CSF 10 µg/kg/d on days -8, -7, -6, -5, -4.

Anti-thymocyte globulin (ATG) is included in the conditioning given the high risk of developing acute GvHD (female donor, graft – peripheral blood stem cell, large group incompatibility – blood group of patient A (II) Rh (positive), donor AB (IV) Rh (positive).

Rituximab is used to prevent the development of post-transplant lymphoproliferative disease (the patient had asymptomatic EBV viremia, EBV was detected in the bronchoalveolar fluid).

Peripheral blood stem cell was used as a source of stem cells.

Allo-HSCT (Day 0) – 110 ml of peripheral blood donor hematopoietic stem cell concentrate was transfused – without complications. The amount of transfused CD34+ – 5.0×10⁶/kg, CD3+ – 11.0×10⁷/kg, CD56+ / CD3– 2.5×10⁸/kg body weight of the recipient.

Prevention of GVHD:

1. Cyclosporine (CsA) 1.5 mg/kg 2-hour infusion 2 g/day (daily dose 3 mg/kg/day) starting from day -1 while maintaining serum levels of 100–150 ng/ml.
2. Methotrexate 10 mg / m² i.v., on days +1, +3 and +6.

Engrafts 18.07.19 (Day +15): -platelets; -neutrophilic; -erythrocytic.

Day +20: change of blood group to donor's AB (IV).

The graft reaction against the host had a recurrent course, with damage to the skin, intestines, lungs (biopsy was not performed), with the formation of dependence on steroids. The cumulative dose of steroids is 2070 mg/m².

Methylprednisolone therapy was completely discontinued on Day + 169 due to the development of severe side effects (morbid obesity, BMI >30). Oral treatment with budesonide was continued (D + 126).

Despite the complete abolition of methylprednisolone, dietary adjustment in the patient remained obese with a tendency to progressive weight gain.

Additional examinations were performed (fasting and postprandial glucose, C-peptide, homeostasis model assessment index, insulin, adrenocorticotrophic hormone test, daily urine for cortisol, thyroid stimulating

hormone, T4, thyroperoxidase antibodies. After careful evaluation of the anamnesis, clinical picture, results of additional examination methods the situation is regarded as steroid-induced obesity associated with the systemic effects of budesonide.

From March 21, 20 – a slow gradual withdrawal of budesonide was started. Against the background of the last decrease in the dose of budesonide (from 4.04.20), the patient developed clinical manifestations of steroid withdrawal syndrome: refusal to eat, muscle weakness, vomiting, tendency to hyponatremia. Increasing the dose of budesonide had no effect. From 06.04.20 – started replacement therapy with hydrocortisone intravenously, with subsequent transition to oral administration.

On the combined immunosuppressive therapy (cyclosporine A + mycophenolate mofetil) the patient had the symptoms of GVHD (rash, itchy skin, anorexia, changes in the nature of stools). Given the complex of factors (term after allo-HSCT, the nature of the underlying disease, the inability to continue steroid therapy, recurrent and wavy course of GHVD, which significantly reduced quality of life, extended hospital stay, posed potential risks to the patient's health in the future) immunosuppression therapy was modified: D + 335 added ruxolitinib 5 mg/day in 2 doses.

21 days after the start of ruxolitinib therapy, the resolution of the above-described manifestations of HRT was reached. From 17.07.20 the dose was reduced to 2.5 mg/day due to myelotoxicity III (according to the WHO scale), which required replacement transfusions of blood products.

Cyclosporine A was canceled at D + 387, MMF – at D + 452.

At the time of writing D + 579 the patient remains alive. Reconstitution of T lymphocytes occurred (Table 3). The patient continues treatment with ruxolitinib due to chronic GVHD and hydrocortisone replacement therapy with gradual dose reduction. There are no signs of infection, but against

Table 2
Monitoring of chimerism

Chimerism (FISH)	+34	+62	+99	+174	+240	+365
Peripheral blood	99.79%	99.1%	99.5%	98.5%	99%	99%
Bone marrow	99.18%	99.5%	99.7%	96.4%		

Table 3
Monitoring of immune reconstitution

Subpopulation of lymphocytes (×10 ⁹ /l)	Patient range							
	Before HSCT	D+ 36	D+ 99	D+ 204	D+ 274	D+ 334	D+ 467	D+ 537
General Count	4.1	1.3	1.7	2.0	2.9	2	3.2	4.6
B-cells	1.7	0	0	0.0004	0	0.18	0.48	0.6
T-cells	2.3	1.24	1.6	1.84	2.8	1.74	2.69	3.9
CD3+/CD4+	1.2	0.39	0.8	0.5	0.6	0.42	1.31	2.0
CD3+/CD8+	0.9	0.69	0.4	0.96	1.8	1	1.02	1.15
NK-cells	0.1	0.05	0.08	0.2	0.15	0.09	0.06	0.17
CD4/CD8	1.4	0.6	1.9	0.5	0.3	0.4	1.3	1.3

the background of antifungal and antiviral prevention. Immunoglobulin replacement therapy is periodically performed according to the patient's serum immunoglobulin levels.

He caught up with his age height of 93 cm, and has a corresponding body weight of 15,800 g. The parents have no complaints about the child's condition, they note an improvement in the condition compared to the condition before BMT.

Chimerism and immune reconstitution monitoring data are shown in Tables 2 and 3.

The table 2 indicate complete donor chimerism in the patient 1 year after allo-HSCT.

■ DISCUSSION

We present a new case of the SCT with gain-of function mutations in STAT1. The decision on the choice of BMT was difficult, given that with immunodeficiency as a result of gain-of-function mutations in STAT1, there is no consensus on the use of bone marrow transplantation as a treatment due to the high mortality of such patients with it. At the same time, the data that patients with gain-of-function mutations in STAT1 who survived after BMT completely underwent reconstitution of immunity, inclined to carry out BMT. The decision was made jointly with the patient's parents, who, despite all the risks, insisted on BMT due to the poor quality of life of the child and the whole family and the lack of effect from antibiotic therapy and prevention and hope for improvement.

Among the factors that, according to the literature, are associated with successful BMT, the most important is the early age of the patient. In our case, the diagnosis of PID was established at a fairly early age. In Ukraine, the awareness of doctors regarding primary immunodeficiencies has increased as a result of educational programs within the framework of the Central-Eastern J-project [13, 16]. Moreover, a mutation found in a patient in the DNA-binding domain (DBD) STAT1 c.1154C>T, p.T385M is included in the list of described mutations with a favorable course of BMT [11, 13, 14].

In addition, stabilizing the patient's condition before transplantation and anticipating common complications after transplantation for early intervention also contributed to survival.

At the stages of allo-HSCT, the main problem for this patient was the development of acute and chronic GVHD. The following adverse factors were present in the development of this complication: the sex of the donor (female), the source of hematopoietic stem cells – peripheral blood.

GVHD had a recurrent and progressive course, significantly reduced the quality of life of the patient, extended the period of hospitalization, led to an increase in the frequency of treatment related adverse events – syndrome of exogenous hypercortisolism (including obesity), acute adrenal insufficiency.

Standard therapy of GVHD (steroids, calcineurin inhibitors, mycophenolate mofetil) in this case was not successful, due to the formation of the patient's dependence on steroids and the development of severe side effects from them (morbid obesity). Therefore, ruxolitinib was chosen as the drug of choice in this clinical situation, according to the latest literature data.

Resolution of chronic GVHD phenomena was reached in 21 days. It has become possible to reduce the amount of immunosuppressive therapy (cancellation of cyclosporine A and MMF) and thus achieve the desired immune reconstitution.

The patient tolerates the drug satisfactorily, with side effects there was hepatotoxicity of the first degree and myelotoxicity of the III degree according to the WHO scale.

Cases of graft insufficiency and graft rejection described in the literature for this cohort of patients were not observed in this clinical situation. Sufficient levels of donor chimerism (FISH determination) were observed throughout the observation period, but in our BMT center there is no possibility to determine chimerism in subpopulations of lymphocytes.

In conclusion, our communication can help other patients, families, and clinicians decide on BMT for subjects with STAT1GOF mutations and severe clinical course despite conventional therapy.

The decision to perform allo- HSCT for each individual patient should be considered, taking into account the benefit/risk balance.

Data Availability Statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation, to any qualified researcher.

Ethics Statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethics Committee of the OKHMATDYT. Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

Authors' contribution

Lysytsia O., Stryha N. – bone marrow transplantation and writing the paper; Beglaryan S., Shadrin O. – follow up and treatment of the patient; Chernyshova L. – treatment coordination, differential diagnostic workup, treatment of the patient, writing the paper.

All listed authors have made a substantial, direct and intellectual contribution to the work and approved it for publication.

Funding

Nothing to declare.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

■ REFERENCES

1. Liu L., Okada S., Kong X.F., Kreins A.Y., Cypowyj S., Abhyankar A. (2011) Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med*, vol. 208, no 8, pp. 1635–48. doi: 10.1084/jem.20110958
2. Takezaki S., Yamada M., Kato V., Park M., Maruyama K., Yamazaki Y., Chida N., Ohara O., Kobayashi I., Ariga T. (2012) Chronic mucocutaneous candidiasis caused by a gain-of-function mutation in the STAT1 DNA-binding domain. *J Immunol*, vol. 189, no 3, pp. 1521–1526. doi: 10.4049/jimmunol.1200926

3. Akarcan S.E., Severcan E.U., Karaca N.E., Isik E., Aksu G., Migaud M., Gurkan F.E., Azarsiz E., Puel A., Casanova J.L., Kutukculer N. (2017) Gain-of-Function Mutations in STAT1: A recently defined cause for chronic mucocutaneous candidiasis disease mimicking combined immunodeficiencies. *Case Reports in Immunology*, vol. 2017, p. 2846928. doi: 10.1155/2017/2846928.
4. Toubiana J., Okada S., Hiller J., Oleastro M., Lagos Gomez M., Aldave Becerra J.C., et al. (2016) Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*, vol. 127, no 25, pp. 3154–3164. doi: 10.1182/blood-2015-11-679902
5. Depner M., Fuchs S., Raabe J., Frede N., Glocker C., Doffinger R., et al. (2016) The extended clinical phenotype of 26 patients with chronic mucocutaneous candidiasis due to gain-of-function mutations in STAT1. *J Clin Immunol*, vol. 36, no 1, pp.73–84. doi: 10.1007/s10875-015-0214-9
6. van de Veerdonk F.L., Netea M.G. (2016) Treatment options for chronic mucocutaneous candidiasis. *J Infect*, vol. 72, suppl, pp. S56–S60. doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.023.
7. Higgins E., Al Shehri T., McAleer M.A., Conlon N., Feighery C., Lalic D., et al. (2015) Use of ruxolitinib to successfully treat chronic mucocutaneous candidiasis caused by gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) mutation. *J Allergy Clin Immunol*, vol. 135, no 2, pp. 551–553. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1867
8. Weinacht K.G., Charbonnier L.M., Alroqi F., Plant A., Qiao Q., Wu H. (2017) Ruxolitinib reverses dysregulated T helper cell responses and controls autoimmunity caused by a novel signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation. *J Allergy Clin Immunol*, vol. 139, no 5, pp. 1629–1640.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.11.022
9. Aldave J.C., Cachay E., Núñez L., Chunga A., Murillo S., Cypowyj S., Bustamante J., Puel A., Casanova J.L., Koo A. (2013) A 1-year-old girl with a gain-of-function STAT1 mutation treated with hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Immunol*, vol. 33, no 8, pp. 1273–1275. doi: 10.1007/s10875-013-9947-5
10. Kilic S.S., Puel A., Casanova J.L. (2015) Orf infection in a patient with stat1 gain-of-function. *J Clin Immunol*, vol. 35, no 1, pp. 80-83. doi: 10.1007/s10875-014-0111-7
11. Kiykim A., Charbonnier L.M., Akcay A., Karakoc-Aydiner E., Ozen A., Ozturk G., Chatila T.A., Baris S. (2019) Hematopoietic stem cell transplantation in patients with heterozygous STAT1 gain-of-function mutation. *J Clin Immunol*, vol. 39, no 1, pp. 37–44. doi: 10.1007/s10875-018-0575-y
12. Faitelson Y., Bates A., Shroff M., Grunebaum E., Roifman C.M., Naqvi A. (2014) A mutation in the STAT1 DNA-binding domain associated with hemophagocytic lymphohistocytosis. *LymphoSign J*, vol. 1, no 2, pp. 87–95. doi: 10.14785/lpsn-2014-0004
13. Grunebaum E., Kim V.H., Somers G.R., Shammass A., Roifman C.M. (2016) Bone marrow transplantation for monoallelic signal transducer and activator of transcription 1 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, vol. 138, no 2, pp. 612–615.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.009
14. Leidinger J.W., Okada S., Hagin D., Abinun M., Shcherbina A., Balashov D.N., et al. (2018) Hematopoietic stem cell transplantation in patients with Gain of Function STAT1 Mutation. *J Allergy Clin Immunol*, vol. 141, no 2, pp. 704–717.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.049.
15. Lansky S.B., List M.A., Lansky L.L., Ritter-Sterr C., Miller D.R. (1987) The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer*, vol. 60, no 7, pp. 1651–1656. doi: 10.1002/1097-0142(19871001)60:7<1651::aid-cnrcr2820600738>3.0.co;2-j
16. Maródi L. (2011) The creation and progress of the J Project in Eastern and Central Europe. *Ann N Y Acad Sci*, vol. 1238, pp. 65–73. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06247.x

Submitted/Подана: 28.03.2021

Accepted/Принята: 20.09.2021

Contacts/Контакты: chernyshova@ukr.net

Berezenko V., Proshchenko Ju., Krat V., Diba M., Mykhailiuk Kh., Tkalik E.
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Березенко В.С., Прощенко Ю.И., Крат В.В., Дыба М.Б., Михайлюк К.З., Ткалик Е.Н.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Wilson's Disease in Children. Case Report

Болезнь Вильсона у детей. Клинический случай

Abstract

Wilson's disease is the disease, the course and clinical picture of which varies from asymptomatic forms to severe manifestations of dysfunction of many organs and systems and the diagnosis requires a multidisciplinary approach. The disease usually manifests itself with liver damage, which can occur in children older than 2 years with such pathological conditions as acute hepatitis, hepatomegaly, hepatic steatosis, acute hepatic failure with hemolysis, portal hypertension, and even decompensated liver cirrhosis with ascites. Early diagnostics and timely treatment prevent disease progression and disability of the patient. The main methods of diagnosing Wilson's disease are the biochemical determination of copper metabolism (serum ceruloplasmin and daily excretion of copper in the urine), molecular genetic research, and puncture biopsy of the liver with the study of copper concentration in liver parenchyma. Nowadays, Wilson's disease is treated with drugs that are able to block the absorption of copper in the intestine (zinc salts) and drugs that bind and remove excess copper from the body – D-penicillamine, Trientin.

Keywords: Wilson's disease, copper, hepatitis, ceruloplasmin, liver biopsy.

Резюме

Болезнь Вильсона – это заболевание, течение и клиническая картина которого варьируется от бессимптомных форм до тяжелых проявлений дисфункции многих органов и систем, диагностика которого требует мультидисциплинарного подхода. В большинстве случаев заболевание проявляется поражением печени, которое может возникать у детей старше 2 лет с такими патологическими состояниями, как острый гепатит, гепатомегалия, стеатоз печени, острая печеночная недостаточность с гемолизом, портальная гипертензия и даже декомпенсированный цирроз печени с асцитом. Ранняя диагностика и своевременно назначенная терапия предотвращают прогрессирование заболевания и инвалидизацию пациента. Основными методами диагностики болезни Вильсона являются биохимическое определение метаболизма меди (сывороточный церулоплазмин и суточная экскреция меди с мочой), молекулярно-генетическое исследование и пункционная биопсия печени с исследованием концентрации меди в паренхиме печени. В настоящее время болезнь Вильсона лечат препаратами, которые способны блокировать всасывание меди в кишечнике (соли цинка), и препаратами, связывающими и выводящими излишки меди из организма – D-пеницилламином, триентином.

Ключевые слова: болезнь Вильсона, медь, гепатит, церулоплазмин, биопсия печени.

■ INTRODUCTION

Wilson's disease (WD) is a hereditary autosomal recessive disease that is associated with impaired copper metabolism and accumulation in organs and tissues with predominant damage to the liver and central nervous system. The prevalence of WD in the population ranges from 1 : 30 000 to 1 : 100 000 with a heterozygous carrier frequency of the pathological gene of 1 : 90. (Golovanova E., Lazebnik L., etc.). WD is a difficult-to-diagnose liver disease associated with a long latent course, especially in the initial stages of the disease and a large polymorphism of clinical symptoms, and therefore this disease should be excluded in any child with an unspecified etiology of the liver. Timely initiated pathogenetic therapy promotes regression of clinical symptoms, prevents the formation of cirrhosis of the liver and neurological disorders, improves the quality of life and social adaptation of the child [1, 2, 8, 13, 14].

WD is due to the presence of the pathological gene ATP7B localized on the long arm of the 13 chromosome (13q14.3-q21.1). Nowadays, about 500 mutations of the ATP7B gene are known, 380 of which are identified as factors for the development of the disease [4, 15]. ATP7B gene expression predominantly occurs in the liver, and its main function is to encode copper-transporting ATPase. A genetically determined decrease in the function of copper-transporting ATPase leads to a decrease in hepatobiliary copper excretion and its binding to ceruloplasmin and accumulation in organs and tissues of the body (mainly in the liver, brain, kidneys, iris), accompanied by appropriate clinical symptoms [1, 2, 8, 13].

The pathogenetic mechanisms of WD are related to the influence of excess copper on the formation of free radicals, which deplete the reserves of glutathione and tocopherol in cells, oxidize lipids, enzymes and proteins of the cytoskeleton. In the early stages of hepatocellular damage there is an involvement in the pathological process of such important cellular organelles as endoplasmatic reticulum, mitochondria, peroxisomes and nucleoli, which combined with reduced activity of mitochondrial enzymes, leads to lipids peroxide oxidation and accumulation of triglycerids and, as a consequence, to necrosis of hepatocytes. In the process of lipid peroxidation, malonic aldehyde is formed, which accelerates collagen synthesis and promotes fibrogenesis. The decay of hepatocytes leads to an increase in the level of free copper in the serum, and, accordingly, a compensatory increase in its daily excretion with urine and its accumulation in the target organs [1, 2, 8, 13].

Classification of WD is based on clinical signs of the disease, according to which the following forms are distinguished: asymptomatic, hepatic, cerebral and mixed. The clinical manifestation of WD is very diverse. Usually, the disease manifests with liver damage, which can occur in children older than 2 years with such pathological conditions as acute hepatitis, hepatomegaly, hepatic steatosis, acute hepatic failure with hemolysis, portal hypertension and even decompensated liver cirrhosis with ascites. It should be noted that often WD is diagnosed after accidentally detected elevated liver transaminases. Neurological and psychiatric disorders in WD are usually registered in children older than 15 years (although neurological disorders are described in children aged 7–9 years) and include: dysarthria, dysphagia, excessive salivation, behavioral disorders, including depression,

irritability; tremor; mask-like face; Gait disorders, dystonia, rigidity, Stroke-like symptoms. In some children older than 10, ophthalmologists record the presence of Kayser-Fleischer rings on the descemet's cornea of the eye and, sometimes, copper cataract. Renal manifestations of WD include: renal tubular dysfunction (Fanconi syndrome, tubular acidosis, aminoaciduria); nephrocalcinosis and nephrolithiasis. In addition, there may be cardiac manifestations of the disease (cardiomyopathy and arrhythmia); hematological (acute and chronic hemolytic anemia); endocrinological (hypoparathyroidism) and others (pancreatitis, rickets and arthropathy) [2, 5, 6, 8].

Diagnosis of WD includes liver function tests, examination of serum ceruloplasmin level, determination of serum copper level and urinary copper excretion, molecular genetic testing and liver biopsy with determination of copper concentration in liver tissue [7, 8].

For children with Wilson's disease pathological changes in hepatic samples in a biochemical blood test (increased total bilirubin, transaminases, decreased alkaline phosphatase) are typical. It should be noted that these changes are not specific to Wilson's disease only and may be present in other liver diseases [7, 8].

Ceruloplasmin is a specific protein that in healthy persons 90% ensures the removal of copper from the body. Non-copper-bound ceruloplasmin is excreted twice as fast as bound, and therefore hypoceruloplasminemia may occur in patients with WD. Also the level of ceruloplasmin in the serum is reduced in newborns, and with age its concentration in the serum gradually increases. Therefore, determining its level is informative for diagnosis only in children after 1 year. Besides, concentration of ceruloplasmin in serum of blood may be reduced physiologically in adolescents and at such diseases as an acute liver failure, malabsorption, Menkes disease, protein-energy malnutrition, nephrotic syndrome, congenital aceruloplasminemia and others. The recommended diagnostic threshold for ceruloplasmin in Wilson's disease according to ESPGHAN and NASPGHAN is 14 mg/dL (sensitivity 93%, specificity 100%). With a serum ceruloplasmin concentration of 20 mg/dL, sensitivity is 95%, and specificity is 84.5%, which should be taken into account when conducting diagnostics. Literature data indicate that in 20% of patients with Wilson's disease serum ceruloplasmin levels may be within normal limits, and may even be elevated in histologically active chronic hepatitis and in pregnant women [8, 11].

Study of copper concentration in blood serum is not used for diagnosis of Wilson's disease, but is informative enough for carrying out control of pharmacotherapy [4, 10, 11].

Determination of daily copper excretion is one of the main diagnostic tests in suspected Wilson's disease. It should be noted that in asymptomatic and moderate forms, daily urinary copper excretion may be within normal limits. The diagnostic threshold for urinary copper excretion according to ESPGHAN and NASPGHAN is 40 µg/day (0.65 µmol/day) in this case, the sensitivity and specificity of the test is 78.9% and 87.9%, respectively. The study of copper concentration after loading with D-penicillamine is an unreliable method of diagnosing asymptomatic forms of Wilson's disease, the sensitivity is only 12–46% [8–11].

Molecular genetic testing and liver biopsy are crucial in the diagnosis of WD. Specific gene mutations specific of certain populations have been established: for example, in Eastern Europe – H1069Q, Spain – Met645Arg, Japan – 229insC, in China, Korea and Taiwan – Arg778Leu [4, 14, 15]. Performing liver biopsy with determination of copper concentration in liver parenchyma is an important method in the diagnosis of Wilson's disease. The concentration of copper in the liver parenchyma >250 mg/g (normal <50 mg/g) in the absence of cholestasis is characteristic of CF. It should be pointed that the copper content in the liver parenchyma in WD is usually higher in patients with hepatic impairment than in patients with asymptomatic forms and in patients with neurological disorders without liver damage. Hepatic form of WD is accompanied by concentration of copper in the liver parenchyma >250 mg/g. In addition, it should be noted that the concentration of copper may increase in diseases such as primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis [8, 11].

In accordance with the recommendations of ESPGHAN and NASPGHAN in case of suspected CF the following diagnostic algorithm should be used:

Step 1 includes a clinical examination (presence of hepatosplenomegaly, ascites, Kayser-Fleischer ring); study of liver samples (ALT/AST, total and direct bilirubin, alkaline phosphatase); biochemical determination of copper metabolism in the body (serum ceruloplasmin and daily excretion of copper in the urine).

Step 2 involves genetic testing.

Step 3 – performing a liver biopsy to determine the concentration of copper inside.

After carrying out the above complex in accordance with these recommendations, a diagnostic scale is used in which the sum of the scores can establish a probable diagnosis of WD in a child (Table).

Today, Wilson's disease is treated with drugs that are able to block the absorption of copper in the intestine (zinc salts) and drugs that bind

Diagnostic scale of WD [5]

	-1	0	1	2	4
Kayser-Fleischer rings		Absent		Present	
Neurological and psychiatric symptoms associated with WD (typical signs of MRI)		Absent		Present	
Hemolytic anemia (Coombs-) + elevated serum copper		Absent	Present		
Excretion of copper in the urine (in the absence of active hepatitis)		Absent	Present 1–2N	>2N or within normal limits +>5N after challenge with D-penicillamine	
The concentration of copper in the liver biopsy	Norm		<5N (<250 mg/g)	>5N (>250mg/g)	
Rhodanine test		Negative	Positive		
Serum ceruloplasmin		>0.2 g/l	0.1–0.2 g/l	<0.1 g/l	
Disease-causing mutations detected		None	One		Two

Note:

Score on a scale: 0–1 point – the diagnosis of WD is unlikely; 2–3 points – probable; 4 or more points – highly likely.

and remove excess copper from the body – D-penicillamine, Trientin (not registered in Ukraine). The choice of drug depends on the form of the lesion. Zinc salts (zinc sulfate and zinc acetate) are used as drugs of choice in asymptomatic forms of the disease, and are prescribed in combination therapy with D-penicillamine in other forms of WD at the beginning of treatment to remove excess copper from the intestine. It should be noted that zinc preparations have less side effects compared to D-penicillamine and are better tolerated by patients, have a detoxification effect. Monotherapy with zinc preparations in patients with hepatic, cerebral or mixed forms is not recommended. Prescribing in WD D-penicillamine has an expressive therapeutic effect and promotes the regression of hepatic lesions at 80% over 16 months [3, 7, 8, 12].

A significant place in the treatment of WD is a diet, because copper enters the human body mainly with food. The daily requirement of copper in a healthy person is 2–4 mg/day (maximum allowable level – 5 mg). Copper deficiency occurs when the body enters less than 1 mg/day. Patients with WD are advised to limit the consumption of high-copper foods for life (liver, seafood, cocoa, nuts (especially hazelnuts), seeds, cucumbers, rose hips, cheese, chocolate, mushrooms, legumes, buckwheat, strawberries, gooseberries). The main foods for Wilson's disease should be eggs, potatoes, various types of cabbage, zucchini, dairy products and oil. In addition, when drawing up a diet plan, attention should be paid to products that contain copper antagonists. Copper antagonists in the human body are zinc, molybdenum, iron and vitamin C [3, 7, 12].

■ CLINICAL CASE REPORT

A boy (Y), 7 years old, was born from the second pregnancy and the second birth, which occurred without complications. In the first year of life, physical and neuropsychological development corresponded to age. Transferred diseases: acute respiratory viral infections 2-3 times / year, chickenpox. At the age of 6 year 9 months, the child suddenly had complaints of nausea and vomiting, which was regarded as food poisoning. When performing laboratory tests, revealed: increased levels of transaminases (ALT-291 o/l, AST – 157 o/l, GGT-59). ANA 1: 320, IgG – 11.0, ESR – 14 mm per hour. The level of ceruloplasmin in the serum is within normal limits. Infection with viral hepatitis (HBV, HAV, HCV) is excluded. With a diagnosis of cryptogenic hepatitis, the child was admitted to the Pediatric Hepatology center of the Institution of pediatrics, obstetrics and gynecology named after Academician OM Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Upon admission, the child had abdominal pain and numbness of the fingers of the left hand. Physical development is average, harmonious. During an objective examination, it was established: integuments pale with a gray shade, periorbital cyanosis is noted. Visible mucous membranes are pale, clean. The pulmonary tone is percutaneously clear over the lungs, vesicular breathing. The boundaries of the heart were percutaneously consistent with the age of the child. Heart tones are auscultally sounding, arrhythmic. The abdomen is of the correct shape, takes part in the act of breathing, symmetrical, not enlarged, soft, sensitive in the epigastrium. Sections of the large intestine are available for deep palpation, not painful.

Liver: surface: smooth; the edge is smooth, palpably the edge of the liver is painless, elastic consistency, protrudes from under the edge of the costal arch by 1 cm. Liver dimensions according to Kurlov: 8, 9 and 10 cm, respectively. The spleen is not enlarged. Bladder symptoms (Kerr, Ortner, Murphy, St. George-Musi) are negative. The kidneys are not accessible to palpation, Pasternatsky's symptom is negative on both sides. Diuresis is sufficient, urine is straw-yellow. Stools are regular, with usual calor, without pathological impurities. Peripheral edema is absent. During the examination, the boy is mobile, active and passive movements in full. No muscle tone and strength disorders revealed.

The patient underwent laboratory and instrumental examination. According to the results of a biochemical blood test: bilirubin – 11 $\mu\text{mol/l}$ (direct – 4 $\mu\text{mol/l}$, indirect – 7 $\mu\text{mol/l}$), alkaline phosphatase – 300 U/l (normal – <644 U/l), total protein – 68/l (norm 65–85 g/l), GGT 52 U/l (norm – <23 U/l), ALT – 299 U/l (norm to 41 U/l), AST – 180 U/l (norm up to 37 IU/l). Violation of the lipid profile and hemostasis was not detected. The concentration of 25-hydroxyvitamin D is 46.7 nmol/l (<50 deficiency). Daily excretion of copper in the urine is within normal limits. Test with kuprenil (1000 mg) – 1147 μg / 24h (which was more than 5 norms – 2 points). The level of ceruloplasmin in the blood serum was 13.9 mg/dl (norm 20–35 mg/dl) – 1 point.

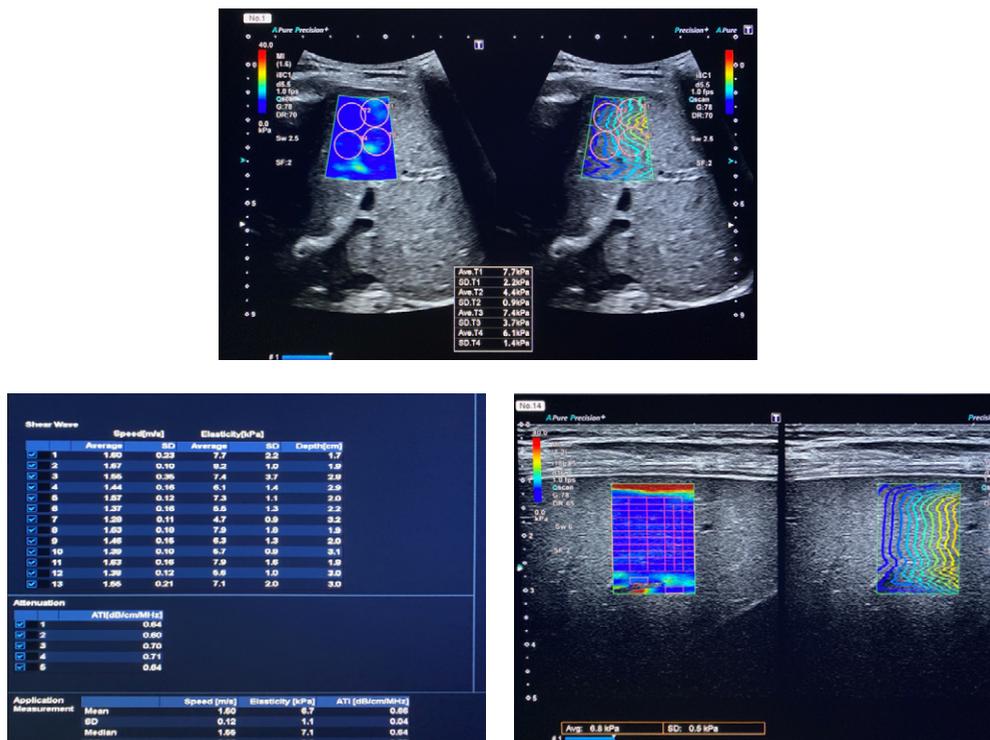


Fig. 1. Elastography of the liver parenchyma of a patient with Wilson's disease by the method of shear wave

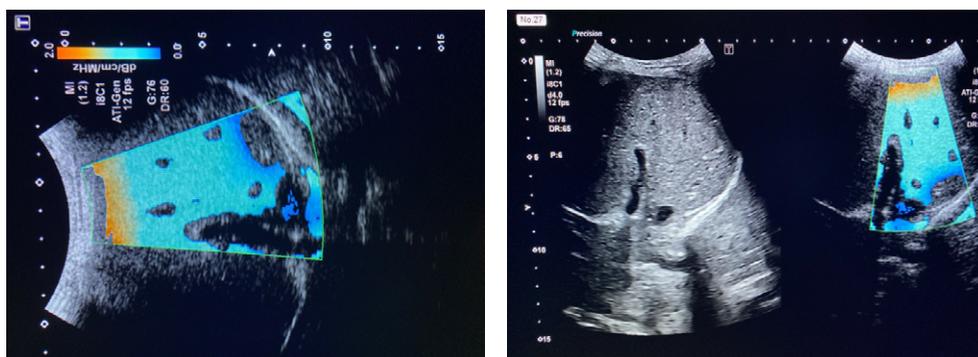


Fig. 2. Steatometry of the liver parenchyma (Liver Attenuation Index) of a patient with Wilson's disease

During an ultrasound examination of the abdominal cavity, ultrasound signs of diffuse changes in the liver parenchyma, spleen, reactive changes in pancreatic tissue were found. No pathology was detected during electrocardiography and esophagogastroduodenoscopy. On the elastography of the shear wave liver parenchyma were found: median liver stiffness = 6.7 kPa at a quarterly interval of 1.0 kPa (which corresponds to a minimal increase in liver stiffness stage F1-F2 by METAVIR) (Fig. 1). Liver parenchyma steatometry (Liver Attenuation Index) – 0.66 db/cm/MHZ (corresponding to grade 1 steatosis – S1) (Fig. 2). According to R-densitometry of the lumbar spine and proximal thighs, an indicator of bone mineral density within the age norm.

When performing MRI of the brain, focal and volumetric changes in the brain were not detected (0 points). No Kaiser-Fleischer Ring was detected during the examination by an ophthalmologist (0 points). In addition, a neurological examination was performed, during which age-appropriate neuropsychological development and the absence of focal neurological symptoms were established.

According to national and international recommendations, the boy underwent a molecular genetic study for Wilson's disease and identified 2 positive pathogenic mutations in the ATP7B gene – p.2304dup (p.Met769Hisfs * 26) – heterozygote, c.3207C> A (p.His1069Gln) – heterozygote (4 points).

When comparing the data with the diagnostic scale of HV, a total of 7 points was obtained, which confirms Wilson's disease in this child.

Final diagnosis: Wilson's disease hepatic form.

Prescribed treatment: dietary nutrition with the exclusion of foods rich in copper. D-penicillamine 20 mg/kg per day. Vitamin B6 25 mg/day, ursodeoxycholic acid, vitamin D.

The patient's sibs were conduct a molecular genetic study for Wilson's disease: in the mother – 1 pathogenic mutation in the gene c.3207C> A (p.His1069Gln) – heterozygote, in the father – 1 pathogenic mutation in the gene p.2304dup (p.Met769Hisfs * 26) – heterozygote, sister – 1 pathogenic mutation in the gene c.3207C> A (p.His1069Gln) – heterozygote.

■ CONCLUSION

Thus, Wilson's disease is a disease, whose course and clinical picture varies from asymptomatic forms to severe manifestations of dysfunction of many organs and systems and whose diagnosis requires a multidisciplinary approach. Early diagnosis and timely treatment prevents disease progression and disability of the patient. The main methods of diagnosing Wilson's disease are the biochemical determination of copper metabolism (serum ceruloplasmin and daily excretion of copper in the urine), a molecular genetic research and puncture biopsy of the liver with a study of copper concentration in liver parenchyma.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ REFERENCES

- Golovanova E., Lazebnik L. (2015) Bolezn' Vil'sona – Konovalova (gepatocerebral'naya distrofiya, gepatolentikulyarnaya degeneraciya): diagnostika, lechenie i dispansernoe nablyudenie [Wilson – Konovalov's disease (hepatocerebral dystrophy, hepatolenticular degeneration): diagnostics, treatment and dispensary observation]. *Ekspperimental'naya i i klinicheskaya gastroenterologiya*, 119, pp. 108–111. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-10-42-45>
- Bandmann O., Weiss K.H., Kaler S.G. (2015) Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*, 14, pp. 103–113. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5.
- Capone K., Azzam R.K. (2018) Wilson's Disease: A Review for the General Pediatrician. *Pediatr Ann.*, 47 (11), pp. 440–444. doi: 10.3928/19382359-20181026-01
- Dong Y., Ni W., Chen W.J., Wan B., Zhao G.X., Shi Z.Q., Zhang Y., Wang N., Yu L., Xu J.F., Wu Z.Y. (2016) Spectrum and classification of *ATP7B* variants in a large cohort of Chinese patients with Wilson's disease guides genetic diagnosis. *Theranostics*, 6, pp. 638–649. doi: 10.7150/thno.14596
- Dong Y., Shi S.S., Chen S., Ni W., Zhu M., Wu Z.Y. (2015) The discrepancy between the absence of copper deposition and the presence of neuronal damage in the brain of *Atp7b(-/-)* mice. *Metallomics*, 7, pp. 283–288. doi: 10.1039/C4MT00242C.
- Gerosa C., Fanni D., Congiu T., Piras M., Cau F., Moi M., Faa G. (2019) Liver pathology in Wilson's disease: From copper overload to cirrhosis. *J Inorg Biochem.*, 193, pp. 106–111. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2019.01.008
- Hedera P. (2017) Update on the clinical management of Wilson's disease. *Appl Clin Genet.*, 10, pp. 9–19. doi: 10.2147/TACG.S79121
- Piotr Socha, Wojciech Janczyk, Anil Dhavan (2018) Wilson's disease in children: a position paper by the hepatology committee of the European society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *JPGN*, vol. 66, no 2, doi: 10.1097/MPG.0000000000001787
- Pfeiffenberger J., Lohse C.M., Gotthardt D., Rupp C., Weiler M., Teufel U., Weiss K.H., Gauss A. (2019) Long-term evaluation of urinary copper excretion and non-caeruloplasmin associated copper in Wilson disease patients under medical treatment. *J Inherit Metab Dis.*, 42 (2), pp. 371–380. doi: 10.1002/jimd.12046
- Poujois A., Trocello J.M., Djebbrani-Oussedik N., Poupon J., Collet C., Girardot-Tinant N., Sobesky R., Habès D., Debray D., Vanlemmens C., Fluchère F., Ory-Magne F., Labreuche J., Preda C., Woimant F. (2017) Exchangeable copper: a reflection of the neurological severity in Wilson's disease. *Eur J Neurol.*, 24 (1), pp. 154–160. doi: 10.1111/ene.13171.
- Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J. (2015) Standards, guidelines for the interpretation of sequence variants. A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.*, 17, pp. 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
- Ryan A., Nevitt S.J., Tuohy O., Cook P. (2019) Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.*, 11: CD012267. doi: 10.1002/14651858.CD012267.
- Strum E., Piersma F.E., Tanner M.S., Socha P., Shneider B.L. (2016) Controversies and variations in diagnosing and treating children with Wilson disease: Results of an international survey. *J Pediatrics Gastroenterol Nutr.*, 63 (1), p. 82 doi: 10.1097/mpg.0000000000001102
- Poujois A., Woimant F. (2018) Clin. Wilson's disease: A 2017 update. *Res Hepatol Gastroenterol.*, 42 (6), pp. 512–520. doi: 10.1016/j.clinre.2018.03.007.
- Xie J.J., Wu Z.Y. (2017) Wilson's Disease in China. *Neurosci Bull.*, 33, pp. 323–330. doi: 10.1007/s12264-017-0107-4
- Zhu M., Dong Y., Ni W., Wu Z.Y. (2015) Defective roles of *ATP7B* missense mutations in cellular copper tolerance and copper excretion. *Mol Cell Neurosci.*, 67, pp. 31–36. doi: 10.1016/j.mcn.2015.05.005

Submitted/Подана: 26.03.2021

Accepted/Принята: 20.09.2021

Contacts/Контакты: vorobienko@gmail.com

Наконечна А.А.^{1,2}, Банадыга Н.В.³

¹ Университет Ливерпуля, Ливерпуль, Великобритания

² Университетский госпиталь Халла, Халл, Великобритания

³ Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, Тернополь, Украина

Nakonechna A.^{1,2}, Banadyha N.³

¹ University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom

² Hull University Teaching Hospitals NHS Trust (HUTH), Hull, United Kingdom

³ I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Острая крапивница у детей: краеугольные вопросы в клинической практике

Acute Urticaria in Children: Key Issues in Clinical Practice

Резюме

Острая крапивница у детей является довольно частым неотложным состоянием, с которым встречаются медицинские работники различных специальностей. Обращает на себя внимание не столько тяжесть состояния, сколько высокая частота обращений за неотложной помощью и госпитализаций. В мире используются Британские, Американские, Канадские, Австралийские рекомендации по ведению острой крапивницы, которые в своей основе имеют идентичные подходы к диагностике и лечению. Однако отсутствие отечественных протоколов в педиатрии сопряжено с рядом неоднозначных подходов к проблеме. В частности, требуется определение четких показаний к госпитализации, объему, составу, последовательности неотложной медикаментозной терапии, выявление группы риска больных – склонных к развитию хронической крапивницы. В настоящее время обращается внимание на роль инфекционных возбудителей при острой крапивнице в детском возрасте, что требует углубленного исследования. Необходимо четко определить роль врача первичного звена в случае крапивницы у ребенка не только в отношении неотложной помощи, но и в последующем наблюдении за пациентом, дифференцированном и обоснованном направлении к аллергологу. Именно сложным практическим вопросам ведения и лечения пациента посвящена эта дискуссионная статья.

Ключевые слова: дети, острая крапивница, диагностика, лечение, питание, госпитализация.

Abstract

Acute urticaria in children is a common emergency condition encountered by healthcare professionals of various specialties. Attention should be paid not only to the condition severity, but also to the high frequency of emergency department attendances and hospitalizations. The British, American, Canadian, Australian recommendations on the management of acute urticaria that basically have identical approaches to diagnosis and treatment are used worldwide. However, the absence of domestic protocols in pediatrics is associated with a number of ambiguous approaches to the problem. It is required to determine clear indications for hospitalization, combination, sequence of emergency medications, and identification of the risk group patients that are prone to development of chronic urticaria. Currently, attention is paid to the role of infectious agents in acute urticaria in childhood, which requires in-depth research. It is necessary to clearly define the primary

care role in management and treatment of urticaria in children, not only with regard to emergency care, but also in the subsequent patient's observation and justified referral to allergist. This discussion article is devoted to the complex practical issues of patient management and treatment.

Keywords: children, acute urticaria, diagnostics, treatment, nutrition, hospitalization.

Неотложные состояния в практике педиатра всегда были и остаются первоочередными, а среди них особое место занимает крапивница. Это объясняется зачастую не столько тяжестью течения, сколько довольно высокой частотой и распространенностью этого состояния у детей [1, 2], частой обращаемостью в отделения неотложной помощи [3] и высоким уровнем госпитализации. На современном этапе отсутствуют отечественные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению острой крапивницы (ОК) у детей. С проблемой оказания неотложной помощи при ОК у детей могут встречаться врачи различных специальностей (педиатры, семейные врачи, работники медицины неотложных состояний, реанимационных отделений), что определяет необходимость следования единым подходам в диагностике и лечении.

Анализ качества оказываемой медицинской помощи при ОК у детей выявил ряд проблем, заслуживающих внимания и подлежащих рассмотрению. В частности, требуется определение четких показаний к госпитализации, объему, составу, последовательности неотложной медикаментозной терапии, выявление группы риска больных – претендентов на развитие хронической крапивницы.

Кроме того, дискуссионным является традиционный вопрос: нужно ли направлять пациента на консультацию к аллергологу? Если да, то на каком этапе развития или прогрессирования симптомов крапивницы? Именно на этих аспектах ОК у детей мы считаем нужным остановиться.

Следует не только углубленно изучить существующий опыт и подходы к диагностике, ведению и лечению крапивницы в мире, но и имплементировать их в клиническую практику. В частности, знакомство с гайдлайнами Великобритании [4], США [5], Австралии [6], Канады [7] дает возможность использовать существующие рекомендации.

Целью нашей публикации является раскрыть наиболее часто встречающиеся сложности и дилеммы при диагностике и лечении ОК у детей и дать рекомендации относительно подходов к ведению этих пациентов.

Несмотря на существующее определение крапивницы – заболевания, которое характеризуется образованием волдырей, зудом с или без ангиоэдем [8], врачи первичного звена часто расценивают клинические симптомы ОК как «пищевую аллергию», «атопический дерматит», «аллергическую реакцию» и прочее. Это обстоятельство акцентирует внимание на необходимости улучшить навыки клинической диагностики ОК у врачей (табл. 1).

В настоящее время в Украине отсутствует обновленный отечественный протокол. Поэтому следует применять доступные к использованию международные рекомендации по ведению крапивницы, подготовленные отделением дерматологии Европейской академии аллергологии

Таблица 1
Патологические состояния, которые следует дифференцировать с крапивницей [8]

Состояние	Отличительные характеристики
Атопический дерматит	Макулопапулезные высыпания, типичная локализация по возрасту, сухость кожи
Контактный дерматит	Папулезные высыпания с нечеткими краями
Буллезный пемфигоид	Волдыри длительностью более 24 часов, положительный симптом Никольского
Многоформная эритема	Папулы различной величины, множественные, возможно повышение температуры, часто поражаются слизистые оболочки, нет зуда
Укусы насекомых	В анамнезе информация об укусе, кожные проявления (крапивница, локальный отек, воспаление) удерживаются несколько дней

Table 1
Pathological conditions that should be differentiated from urticaria [8]

Condition	Distinctive characteristics
Atopic dermatitis	Maculopapular rash, typical localization by age, dry skin
Contact dermatitis	Papular rash with fuzzy edges
Bullous pemphigoid	Blisters that last more than 24 hours, positive Nikolsky symptom
Erythema multiforme	Papules of various sizes, multiple, fever is possible, mucous membranes are often affected, no itching
Insect bites	History of bite information, skin manifestations (urticaria, local edema, inflammation) persist for several days

и клинической иммунологии (EAACI), Глобальной европейской сетью по аллергии и астме (GA2LEN), Европейским дерматологическим форумом (EDF), Всемирной организацией аллергологии (WAO) (2017) [8]; Британским обществом аллергологии и клинической иммунологии (BSACI) (2014) [4]; Американской академией аллергологии, астмы и иммунологии (AAAAI), Американским колледжем аллергологии, астмы и иммунологии (ACAAI) (2014) [5]. Прежде всего следует отметить, что эксперты разных стран едины в определении понятия крапивницы – это состояние, при котором появляются волдыри, ангионевротический отек или и то, и другое. Волдыри и ангионевротический отек обычно наблюдаются одновременно, но могут возникать и самостоятельно, независимо друг от друга. Сочетание крапивницы и ангионевротического отека наблюдается в 40–85% случаев, изолированная крапивница в 50%, изолированная ангиоэдема у 10% пациентов [4].

Крапивница и ангиоэдема продолжительностью менее 6 недель расценивается как острая, свыше 6 недель – хроническая форма. В этом случае возникает первый клинический вопрос: в практике мы встречаемся с повторными кратковременными эпизодами крапивницы (менее 6 недель), например, у ребенка на протяжении последних трех лет наблюдались эпизоды острой крапивницы 1 раз в год, длительностью от нескольких минут до часа, самостоятельно эволюционировали или требовали приема стандартных доз антигистаминных препаратов. Как в таком случае идентифицировать форму крапивницы? В имеющихся международных документах не представлен конкретный ответ на этот вопрос. Считаем корректным дать следующий клинический комментарий: по определению и длительности симптомов верным было

бы трактовать их как «повторяющиеся эпизоды острой крапивницы». Именно такие пациенты должны быть внесены в группу повышенного риска развития хронической крапивницы. Безусловно, в таких случаях необходимо провести адекватный диагностический алгоритм, чтобы при возможности определить этиологические факторы, а следовательно, именно такого пациента следует направить на консультацию к алергологу.

Следующий вопрос: каковы наиболее частые этиологические причины крапивницы у детей? Учитывая происхождение крапивницы, выделяют спонтанную, или идиопатическую, и индуцированную. Индуцированная может возникать под воздействием различных физических факторов (холодовая, вибрационная, тепловая, контактная, солнечная, отсроченная индуцированная давлением), а также встречается холинергическая, аквагенная, пищевая (аллергическая и неаллергическая), связанная с приемом определенных медикаментов (нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, опиоиды), с укусами насекомых, влиянием ингаляционных аллергенов, аутоиммунная, а также вызванная инфекционными возбудителями. Именно последние причины имеют большое значение в детской практике. Острая крапивница в детском возрасте в 49,4–79,5% случаев имеет связь с острыми инфекциями [4, 9, 10]. Наиболее частыми возбудителями выступают: цитомегаловирус, герпес-вирус, энтеровирус, вирус Эпштейна – Барр, вирусные гепатиты (В, С) и другие. Особое внимание следует обратить на случаи крапивницы у детей с хеликобактер-ассоциированными заболеваниями, глистными, паразитарными инвазиями [2, 11].

Довольно часто не удается определить этиопатогенетическую причину, и в таких случаях речь идет об идиопатической крапивнице. Однако рецидивы идиопатической крапивницы должны быть тщательно оценены врачом и требуют повторного анализа с целью выявления возможных существующих триггеров.

Важно помнить, что острая крапивница имеет четкие клинические проявления (волдыри, ангионевротический отек, зуд), что обычно не вызывает затруднений у врача в постановке диагноза. В то же время нельзя упускать важность дифференциальной диагностики с заболеваниями, которые имеют аналогичные симптомы (наследственная ангиоэдема, аутовоспалительные синдромы, анафилаксия). Поэтому врачу первичного звена (семейный врач, педиатр) необходимо тщательно собрать анамнез и произвести физикальный осмотр в каждом конкретном случае. При наличии крапивницы важно оценить ее размеры, локализацию, длительность высыпаний, сопутствующие ангиоэдему и зуд (интенсивность, локализацию). Важно выявить наличие других симптомов: боли в суставах, костях, животе, лихорадка. Уточнить, не совпало ли по времени появление крапивницы с: перенесенными острыми инфекционными заболеваниями; стрессом; физическими нагрузками; у девочек – с наличием менструации; употреблением медикаментов (нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков, ингибиторов АПФ) или отдельных пищевых продуктов. Во время сбора анамнеза необходимо обращать внимание на алергологический, семейный; уточнять наличие у ребенка хронических, аутоиммунных, острых инфекционных заболеваний.

Диагноз крапивницы обычно выставляется клинически. Однако отдельно следует остановиться на вопросе об объеме дополнительных исследований, а также о роли врача первичного звена в этом процессе. После тщательного опроса и осмотра в случае с индуцированной формой крапивницы ребенку следует оказать неотложную помощь и направить его на консультацию к аллергологу. Именно врач-аллерголог определит необходимый объем исследований (табл. 2) конкретному пациенту.

Важно обратить внимание на выраженность и интенсивность симптомов крапивницы. Здесь возникает следующий вопрос: следует ли оценивать тяжесть острой крапивницы, как это принято при

Таблица 2
Диагностика острой индуцированной крапивницы [8]

Тип крапивницы	Диагностические мероприятия
Холинергическая крапивница	Провокационный тест
Холодовая крапивница	Провокационный тест и тест на холодовой порог
Тепловая крапивница	Провокационный тепловой тест, тест на тепловой порог
Аквагенная крапивница	Провокационный тест
Контактная крапивница	Провокационный тест
Солнечная крапивница	Ультрафиолетовый и видимый спектр света с волнами различной длины, пороговый тест
Вибрационная крапивница	Вибрационный тест
Отсроченная крапивница, индуцированная сдавливанием/давлением	Провокационный тест давлением, пороговый тест
Симптоматический дерматографизм	Определение дерматографизма, пороговый тест
Анафилаксия	Легочные симптомы (стридор, хрипы), со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, артериальная гипотензия), желудочно-кишечные (рвота, боль в животе, диарея), со стороны нервной системы (головокружение) симптомы. Определение содержания триптазы крови
Пигментная крапивница	Небольших размеров повреждение, пигментация, феномен Дарье (при поглаживании – элементы сыпи возвышаются)

Table 2
Diagnostics of acute induced urticaria [8]

Urticaria type	Diagnostic measures
Cholinergic urticaria	Provocative test
Cold urticaria	Provocative test and cold threshold test
Thermal urticaria	Thermal provocative test, thermal threshold
Aquagenic urticaria	Provocative test
Contact urticaria	Provocative test
Solar urticaria	Ultraviolet and visible spectrum of light with different wavelengths, threshold test
Vibrating urticaria	Vibration test
Delayed urticaria pressure / pressure-induced	Pressure test, threshold test
Symptomatic dermatographism	Determination of dermatography, threshold test
Anaphylaxis	Pulmonary symptoms (stridor, wheezing), cardiovascular (tachycardia, arterial hypotension), gastrointestinal (vomiting, abdominal pain, diarrhea), the nervous system (dizziness) symptoms. Determination of blood tryptase content
Pigmented urticaria	Small sizes damage, pigmentation, Daria phenomenon (when stroking – the elements of the rash rise)

хронической? Речь идет об использовании визуально-аналоговой шкалы с подсчетом количества элементов, их длительности [4, 5] и интенсивности зуда; характеристик ангиоэдемы.

Комментарий: в существующих международных документах не указана необходимость определения тяжести ОК, однако целесообразно указывать, локальная или генерализованная форма крапивницы, наличие ангиоэдемы и ее локализации, что позволит врачу правильно выбрать тактику ведения пациента (в амбулаторных или стационарных условиях).

Таким образом, тщательный опрос, осмотр пациента, дифференциальная диагностика позволят врачу первичного звена или стационара остановиться на диагнозе ОК.

Следующим шагом должно быть оказание неотложной помощи. Следует заметить, что первой линией медикаментозной терапии в большинстве клинических руководств [5–8] рекомендовано использование антигистаминных препаратов (АГП) второго поколения. Они имеют выраженный клинический эффект, при этом не проникают через гематоэнцефалический барьер, не оказывают седативного, антихолинергического эффекта, обладают длительным действием [4]. Однако в современных условиях остается практика использования АГП первого поколения. В частности, проведенный аудит и анализ историй болезни детей, которые находились на стационарном лечении в Тернопольской городской детской больнице (n=74), показал, что в 37,9% случаев применяли парентеральное введение АГП первого поколения; у 80,5% пациентов применялись кортикостероиды парентерально. Следует признать, что такая довольно распространенная практика обусловлена отсутствием отечественных клинических рекомендаций и неоправданным, неверным мнением некоторых врачей по поводу того, что парентеральное введение АГП первой генерации обеспечит быстрый клинический эффект и что на сегодняшний день только первое поколение АГП имеет парентеральную форму выпуска. Хотя это вовсе не является преимуществом препаратов, ибо не учитываются их побочные эффекты. В то же время существуют некоторые возрастные ограничения использования АГП. Целесообразно напомнить, что АГП второй генерации разрешены к использованию с учетом возраста ребенка: левоцетиризин – с 6-месячного возраста [12]; цетиризин – с 1 года [13]; впрочем, в США он используется у детей с 6-месячного возраста [14]. Публикации последних лет раскрывают сравнительную характеристику эффективности внутривенного применения цетиризина и дифенгидрамина (III фаза многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования) при острой крапивнице [15]. Достоверно лучшие показатели (уменьшение зуда, сокращение длительности пребывания в стационаре и случаев повторного обращения, отсутствие седативного и других побочных эффектов) были продемонстрированы при использовании цетиризина. Таким образом, следует в скором времени ожидать официальной регистрации первой парентеральной формы АГП второй генерации, что существенно улучшит качество оказания помощи пациентам, которые пребывают в отделениях интенсивной терапии и не только.

В соответствии с международными рекомендациями по лечению крапивницы [4–6, 8] в случае отсутствия эффекта стандартной терапевтической дозы АГП второй генерации следует ее увеличить в 2–4 раза (см. рисунок). Однако в большинстве упоминаний нет четких указаний по поводу острой крапивницы, особенно в детском возрасте.

Комментарий. Считаю важным обратить внимание врачей на то обстоятельство, что в детском возрасте оправданным является использование АГП второй генерации в двукратно увеличенной дозе в случае отсутствия положительной динамики симптомов крапивницы после применения стандартной терапевтической дозы. Увеличение же дозы АГП второго поколения в 4 раза возможно использовать только у детей старше 12 лет.

Особое внимание следует обратить на корректность использования кортикостероидов при острой (также и при хронической) крапивнице. В случае отсутствия эффекта от применения АГП второй генерации в максимально повышенной возрастной дозе или при тяжелых, выраженных или длительно не купируемых симптомах



Лечебная тактика ведения крапивницы (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guidelines, 2014) [8]

Therapeutic tactics for the management of urticaria (EAACI / GA2LEN / EDF / WAO guidelines, 2014) [8]

крапивницы и ангиоэдемы возможно использование преднизолона в дозе 0,5–1,0 мг/кг в сутки, длительностью от 3 до 10 дней, для полного контроля симптомов.

Комментарий. Учитывая клинический опыт многих стран, существующие клинические рекомендации [4–8], а также анализ современного состояния проблемы, необходимо акцентировать внимание практических врачей на следующих положениях:

- не рекомендовано использовать с целью неотложной помощи при острой крапивнице АГП первой генерации, поскольку они имеют существенные побочные эффекты (седативный, антихолинергический, кардио-, гепатотоксический), что особенно опасно в детском возрасте;
- предпочтение следует отдавать АГП второй генерации, в случае необходимости, при отсутствии полного эффекта дозу следует увеличить в два раза; продолжать прием длительно до полного контроля симптомов;
- применять кортикостероиды только в случаях с сопутствующей ангиоэдемой (в области гортани) или при рефрактерных к АГП вариантах крапивницы – для достижения полного контроля;
- препараты третьей линии терапии назначает врач-аллерголог.

Частый практический вопрос: каковы диетические ограничения при острой крапивнице? Поскольку ОК может быть вызвана различными факторами, в том числе пищевыми продуктами, вопрос диетических рекомендаций всегда возникает у врачей первичного звена, хотя до сих пор является дискуссионным и ответы на него довольно разноречивы [1, 3, 9]. Важно помнить, что IgE-опосредованная пищевая аллергия может манифестировать в виде острой крапивницы и ангиоэдемы [4, 5]; хотя может иметь место пищевая непереносимость, при которой иммунные механизмы не доказаны. IgE-опосредованные реакции обычно подразделяются на немедленные (возникающие в течение 2 часов после приема пищи) и немедленные плюс поздние фазы (в которых немедленные сменяются длительными или продолжительными симптомами).

В случае IgE-зависимых пищевых аллергических реакций симптомы могут быть разнообразными как по характеру, так и по степени тяжести и варьировать от орального аллергического синдрома (зуд, дискомфорт в области губ, ротоглотке), кожных (крапивница, зуд, ангиоэдема), респираторных (хрипы, удушье, осложненное дыхание), гастроинтестинальных (рвота, боль в животе, диарея) до тяжелых угрожающих жизни симптомов (анафилаксия) [4, 5]. В данных ситуациях первичное исключение возможных причинно-значимых пищевых продуктов важно для снятия симптомов ОК. IgE-независимые реакции гиперчувствительности, в основе которых лежат Т-клеточные механизмы, как правило, возникают через 4–28 часов после приема пищи, способной вызвать симптомы [16].

Использование принципа элиминации в питании ребенка обычно имеет положительное влияние, особенно исключение из рациона продуктов-гистаминолибераторов (апельсины, киви, малина, клубника, томаты) и богатых гистамином (шоколад, твердый сыр, пищевые красители, колбасы).

Комментарий. Если во время опроса и сбора анамнеза не удалось установить вероятную связь с употреблением отдельных пищевых продуктов (что бывает довольно часто и у многих пациентов с ОК), следует использовать принцип извлечения из пищевого режима продуктов, богатых гистамином и гистаминолибераторов. В случае взаимосвязи ОК с употреблением конкретных пищевых продуктов следует исключить IgE-зависимую пищевую аллергию. Именно этих пациентов необходимо направлять к врачу-аллергологу для проведения специфического аллерготестирования, выявления возможных пищевых аллергенов, вызывающих крапивницу/ангиоэдему, и получения обоснованных рекомендаций.

Следует обратить внимание на то, что история болезни и положительные тесты *in vivo* и/или *in vitro* служат для подтверждения основного механизма и этиологии. Однако сами по себе тесты нельзя использовать, потому что многие люди сенсibilизированы (положительные результаты тестов *in vivo* и/или *in vitro*), но не имеют симптомов при употреблении данного продукта.

Повышенный интерес вызывает вопрос о необходимости госпитализации ребенка с ОК. Наличие угрожающих жизни симптомов является показанием к госпитализации. Однако следует помнить, что в большинстве случаев симптомы ОК могут быть купированы на этапе первичной медицинской помощи и госпитализация не требуется. Кроме того, высокая стоимость пребывания ребенка в стационаре определяет нерентабельность использования больничного ресурса. Согласно проведенному нами аудиту 48,6% родителей при возникновении первых симптомов крапивницы вызывали бригаду неотложной помощи, 17,6% – самостоятельно обращались в приемное отделение неотложной помощи; остальные (33,8%) направлялись детским или семейным врачом. В то же время клинически симптомы крапивницы сохранялись у 36,5% пациентов от нескольких часов до суток, у 20,3% – до двух, у 14,9% – до трех суток. И даже сопутствующая у четверти пациентов ангиоэдема (25,67%) в 42,1% случаев длилась до суток, у 26,30% детей – двое суток, однако ее локализация лишь у 1,3% (n=1) пациентов затрагивала жизненно важные органы (дыхательная система – гортань). Вышеизложенное демонстрирует тот факт, что при такой тяжести крапивницы дети обычно подлежат амбулаторному лечению. В дополнение к этому следует обратить внимание на то, что значительная часть пациентов подлежала ранней выписке из стационара: 17,0% – в первые; 11,4% – на вторые, 11,2% – на третьи сутки. Поэтому врачи первичного звена обращения должны дифференцированно подходить к необходимости госпитализации, учитывая тяжесть состояния ребенка, наличие/отсутствие угрожающих жизни симптомов, высокую стоимость больничной койки.

Комментарий. Учитывая сопутствующие симптомы крапивницы, которые могут угрожать жизни, а также возрастные особенности развития детей, рекомендуем госпитализировать:

- детей первых 6 месяцев жизни;
- при сочетании кожных проявлений острой крапивницы и симптомов со стороны дыхательной системы (стридор, хрипы), сердечно-сосудистой (тахикардия, артериальная гипотензия, коллапс), пищеварительной (диарея, рвота, боли в животе) или центральной нервной системы (ЦНС) (головокружение);

- при генерализованной ОК в сочетании с ангиоэдемой, особенно если она локализуется в области гортани;
- если ОК является одним из симптомов анафилаксии.

Следует обратить внимание врачей первичного звена и на то, что требует улучшения разъяснительная работа с родителями, направленная на ознакомление с симптомами, угрожающими жизни ребенка; последовательность их действий при оказании помощи [17].

В то же время логичным является вопрос: что определяет риск трансформации острой крапивницы у детей в хроническую крапивницу? Однозначно ответить сложно. В каждом отдельном случае группа факторов может определять хронизацию процесса [1, 18]. В первую очередь следует обратить внимание на пациентов, у которых отмечены рецидивы крапивницы, отсутствие эффекта антигистаминных препаратов в стандартных дозах, использование повышенных доз антигистаминных, а также стероидных препаратов. Дети с повторными эпизодами крапивницы должны наблюдаться врачом-аллергологом, который определит необходимый объем исследований.

В настоящее время довольно много исследователей обращают внимание на роль инфекционных возбудителей при ОК в детском возрасте, что требует углубленного исследования.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема острой крапивницы в детском возрасте остается малоизученной, что требует проведения мультицентровых исследований с целью определения частоты острой крапивницы, углубленного изучения этиологических факторов, причин рецидивов и возможной трансформации в хроническую крапивницу у детей.

Практическим врачам необходимо четко придерживаться показаний к госпитализации, назначения адекватной терапии, основанной на доказательной медицине, что существенно улучшит качество оказания медицинской помощи и рациональное использование коечного фонда детских больниц.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Наконечна А.А.; концепция и дизайн исследования, написание текста – Банадыга Н.В.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing – Nakonechna A.; research concept and design, text writing – Banadyha N.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mazur M., Czarnobilska M., Czarnobilska E. (2020) Prevalence and potential risk factors of urticaria in the Polish population of children and adolescents. *Adv Dermatol Allergol*, vol. XXXVII, no 5, pp. 785–789. doi.org/10.5114/ada.2020.100489
2. Pier J., Bingemann Th. (2020) Urticaria, Angioedema, and Anaphylaxis. *Pediatrics in Review*, vol. 41, no 6, pp. 283–292. doi.org/10.1542/pir.2019-0056

3. Marques-Mejías M., Tomás-Pérez M., Vilà-Nadal G. (2020) Acute urticaria in the pediatric emergency department. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 124, no 4, pp. 396–397. doi: 10.1016/j.anai.2020.01.007
4. Powell R., Leech S., Till S. (2015) BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin. Exp Allergy*, vol. 45, no 3, pp. 547–565. doi: 10.1111/cea.12494.
5. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (2014) The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*, vol. 133, no 5, pp. 1270–1277. doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.036
6. ASCIA (2020) *Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Position Paper and Treatment Guidelines*. Available at: <https://www.allergy.org.au/hp/papers/chronic-spontaneous-urticaria-csu-guidelines> (accessed July 2020)
7. Westby E., Lynde Ch., Sussman G. (2018) Chronic Urticaria: Following Practice Guidelines. *STL*, vol. 23, no 3. Available at: <https://www.skintherapyletter.com/urticaria/chronic-urticaria-following-practice-guidelines/> (accessed May 2018)
8. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. (2018) The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update (2018). *Allergy*, vol. 73, no 5, pp. 1145–1146. doi.org/10.1111/all.13397
9. Talarico V., Marseglia G., Lanari M. (2021) Pediatric urticaria in the Emergency Department: epidemiological characteristics and predictive factors for its persistence in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, vol. 53, no 2, pp. 80–85. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.148
10. Imbalzano E., Casciaro M., Quartuccio S. (2016) Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc*, 37 (1), pp. 18–22.
11. Minasi D., Manti S., Chiera F. (2020) Acute urticaria in the infant. *Pediatric Allergy and Immunology*, vol. 31, no 26, pp. 49–51.
12. (2021) *Compendium. Likarski zasoby* [Compendium. Medicines] (in Ukrainian). <https://compendium.com.ua/info/171635/l-tset-sup-sup/> (accessed June 2021)
13. (2021) *Compendium. Likarski zasoby* [Compendium. Medicines] (in Ukrainian) <https://compendium.com.ua/dec/271429/> (accessed April 2019)
14. *Food and Drug Administration (FDA)*. Available at: <https://www.fda.gov/drugs>. (accessed Dec 2019)
15. Abella B., Berger W., Blaiss M. (2020) Intravenous Cetirizine Versus Intravenous Diphenhydramine for the Treatment of Acute Urticaria: A Phase III Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Ann Emerg Med*, vol. 76, pp. 489–500. doi: 10.1016/j.annemergmed.2020.05.025.
16. Fiocchi A., Fierro V. (2017) *Food Allergy*. Available at: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/food-allergy> (accessed March 2017).
17. The Royal Children's Hospital Melbourne (2018) *Clinical Practice Guidelines. Urticaria*. Available at: https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Urticaria (accessed July 2018).
18. Ben-Shoshan M., Grattan C. (2018) Management of Pediatric Urticaria with Review of the Literature on Chronic Spontaneous Urticaria in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*, vol. 6, no 4, pp. 1152–1161.
19. Cetinkaya P., Esenboga O. (2019) Predictive factors for progression to chronicity or recurrence after the first attack of acute urticaria in preschool-age children. *Allergol Immunopathol (Madr)*, vol. 47, no 5, pp. 484–490. doi: 10.1016/j.aller.2018.12.010. Epub 2019 Mar 21.

Подана/Submitted: 07.07.2021

Принята/Accepted: 20.09.2021

Контакты/Contacts: allanak1@yahoo.com

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.3.014>

Монтри Удомпатайкул, доктор медицинских наук, Дипенн Лимпа-о-варт, доктор медицинских наук
Дерматологический центр, Медицинский факультет, Университет Сринахаринвирот, Бангкок, Таиланд

Montree Udompataikul MD, Dipenn Limpa-o-vart MD
Skin Center, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Bangkok, Thailand

Сравнительное исследование эффективности 5%-ной мази декспантенола (лекарственная форма – эмульсия типа «вода в масле») и 1%-ной мази гидрокортизона при лечении atopического дерматита у детей: пилотный проект

Comparative Trial of 5% Dexpanthenol in Water-in-Oil Formulation with 1% Hydrocortisone Ointment in the Treatment of Childhood Atopic Dermatitis: A Pilot Study

Резюме

Введение: atopический дерматит (АД) – хроническое рецидивирующее заболевание кожи, распространенность которого высока среди детей. Стандартным лечением пациентов с АД является использование эмолентов для защиты барьерной функции кожи. В настоящее время растет интерес к использованию нестероидных противовоспалительных средств, таких как декспантенол (витамин В₅), в качестве альтернативного лечения.

Цель: сравнить эффективность 5%-ной мази декспантенола и 1%-ной мази гидрокортизона в терапии АД у детей.

Методы: пациенты получали местное лечение 5%-ной мазью декспантенола на правой и 1%-ной мазью гидрокортизона на левой стороне тела два раза в день на протяжении 4 недель. Оценка клинических эффектов терапии проводилась по индексу SCORAD (шкала оценки степени тяжести atopического дерматита). При статистическом анализе использовали парный t-критерий.

Результаты: в исследовании приняли участие 30 детей. Из них 26 детей, средний возраст 7,19 года, завершили лечение по назначенной схеме. Средний исходный балл индекса SCORAD на стороне тела, пролеченной декспантенолом, и на стороне, пролеченной гидрокортизоном, составил 30,95 и 30,54 соответственно. Статистически значимой разницы между результатами индекса SCORAD после лечения АД данными препаратами не было. Оценка выраженности отека показала более быстрое уменьшение его на стороне, пролеченной гидрокортизоном, чем на стороне, пролеченной декспантенолом, со статистически значимой разницей на 1-й неделе и без статистически значимой разницы на 2–4-й неделях терапии. Проявления лихенификации уменьшались быстрее при лечении гидрокортизоном, чем при лечении

декспантенолом, однако не было статистически достоверных различий между группами. Не наблюдалось никаких побочных эффектов при использовании обоих препаратов.

Заключение: эффективность 5%-ной мази декспантенола сопоставима с эффективностью 1%-ной мази гидрокортизона. Мазь декспантенола может использоваться в качестве альтернативного лечения АД легкой и средней степени тяжести у детей.

Abstract

Background: Atopic dermatitis (AD) is a common chronic relapsing disease particularly affecting children. The emollient used for protection of skin barrier function is the standard treatment for patients with AD. Currently, there is a growing interest in the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents such as dexpanthenol (vitamin B5) as an alternative treatment.

Objective: To compare the effectiveness of 5% dexpanthenol (DT) ointment with 1% hydrocortisone (HC) ointment in childhood AD therapy.

Method: Patients were treated topically with 5% DT ointment on the right side of the body and 1% HC ointment on the other side twice daily for 4 weeks. The clinical responses were evaluated by SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis index) with statistical analysis using paired t-test.

Result: Of the 30 children enrolled, 26 completed the protocol; mean age was 7.19 years. The average baseline SCORAD score of the DT-treated side and the HC-treated side was 30.95 and 30.54, respectively. There was no statistically significant difference in SCORAD score reduction between the 2 agents. The edematous score of the HC-treated side exhibited faster resolution than that of the DT-treated side, with a statistically significant difference at week 1 and without a statistically significant difference at weeks 2 to 4. The lichenification response rate of HC treatment was more rapid than that of DT treatment; however, there was no statistical group difference. No adverse events were observed with either agent.

Conclusion: The effectiveness of 5% DT ointment is equal to that of 1% HC ointment. DT ointment may be used as alternative treatment in mild to moderate childhood AD therapy.

■ ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) – это хронический рецидивирующий воспалительный дерматоз, который чаще встречается в детском возрасте. Частота заболеваемости АД растет, особенно в развитых странах. Распространенность АД у детей составляет от 10% до 20% в общей популяции [1, 2]. Причина развития АД может быть результатом взаимодействия множества факторов: генетических, иммунных, нарушения барьерной функции эпидермиса [3, 4].

Лечение АД состоит из комбинации противовоспалительных препаратов в сочетании с защитой кожного барьера и предотвращением отягчающих факторов [5]. Периодическое применение местных кортикостероидов в качестве противовоспалительной терапии в дополнение к эмолиентам считается стандартным методом лечения пациентов с АД легкой и средней степени тяжести заболевания. Однако были отмечены значительные побочные эффекты, связанные с длительным использованием кортикостероидов, такие как атрофия кожи, стрии, телеангиоэктазия и гипертрихоз [6].

Остается неясным вопрос, может ли применение местных ингибиторов кальциневрина, таких как такролимус и пимекролимус,

вызывать злокачественные новообразования [6]. Тем не менее Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) одобрило пересмотр инструкций для этих препаратов, включая побочные эффекты и расширенные меры предосторожности при их применении. Рекомендуется избегать длительного применения этих препаратов всем пациентам, а также ограничить их применение у детей до 2 лет [7].

В последнее время растет интерес к эмолентам, которые содержат в составе нестероидные противовоспалительные вещества, такие как ликохалкон А, витамин В, алоэ вера, ромашка, огурец и арника, в качестве альтернативного лечения [8, 9]. Но эти препараты должны пройти клиническую экспертизу, прежде чем их можно будет рекомендовать для терапии АД [9].

Декспантенол – спиртовой аналог пантотеновой кислоты, хорошо проникает через кожу при назначении в виде эмульсии типа «вода в масле» [10, 11]. Пантотеновая кислота незаменима для нормального функционирования эпителия и является компонентом кофермента А, который служит кофактором для различных каталитических ферментов, важных для метаболизма углеводов, жирных кислот, белков, глюконогена, стероидов, стероидных гормонов и порфиринов [10].

Экспериментальная модель эритемы и раздражения, вызванных ультрафиолетовым светом, продемонстрировала противовоспалительное действие дексапантенола. Также при лечении декспантенолом наблюдалась активация пролиферации фибробластов и ускоренная реэпителизация, что имеет большое значение для заживления ран [10, 12].

Увлажняющий эффект дексапантенола при наружном применении обусловлен его гигроскопическими свойствами, а именно улучшением гидратации рогового слоя кожи и уменьшением трансэпидермальной потери воды [10, 13, 14].

Клинические исследования мази дексапантенола для наружного применения при АД у детей ранее не проводились. Цель нашего исследования – оценить и сравнить эффективность 5%-ной мази дексапантенола (Верапантен®, Bayer) и 1%-ной мази гидрокортизона при лечении АД у детей. Предполагается, что эффективность применения 5%-ной мази дексапантенола в лечении АД легкой и средней тяжести у детей не отличается от применения 1%-ной мази гидрокортизона. Однако существует также противоположная гипотеза.

■ ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование Уильямса представляет собой систематический обзор методов лечения АД, включая 83 рандомизированных контролируемых исследования местных кортикостероидов в лечении АД [9]. Данное исследование показало, что приблизительно у 80% пациентов отмечался хороший, отличный или полный терапевтический ответ на местные кортикостероиды. Тогда как у пациентов контрольной группы, использовавших кремевую основу или эмоленты, такой эффект отмечался только приблизительно у 40%.

Целью нашего исследования было сравнение эффективности 5%-ной мази дексапантенола и 1%-ной мази гидрокортизона при лечении АД легкой и средней степени тяжести у детей. Размер выборки

определялся в соответствии с методиками, принятыми в расчете медицинской статистикой.

Предыдущее исследование продемонстрировало положительный эффект при применении декспантенола при лечении экземы рук у 60% пациентов с АД [16]. Перед началом исследования был принят размер выборки, который составил 30 субъектов. Это было обусловлено установлением значения разницы на уровне 20%, коэффициента корреляции выборки r (ϕ) на уровне 0,6 (близость парной выборки, так как оба препарата применялись на разных сторонах тела) с 95%-ной достоверностью и 90%-ной статистической мощностью, с учетом потери 25% субъектов в ходе последующего наблюдения.

Данное исследование проводилось в Дерматологическом центре медицинского факультета Университета Сринахаринвирот, Бангкок, Таиланд, с сентября 2007 г. по март 2008 г. В нем приняло участие 30 детей в возрасте от 2 месяцев до 15 лет с АД легкой и средней степени тяжести, в соответствии с критериями Hanifin и Rajka и значением индекса SCORAD от 1 до 40 [17]. В исследование включались дети с наличием экзематозных поражений на обеих сторонах тела. Период «вымывания» продолжительностью до 2 недель был обязательным для пациентов, применяющих местные лекарственные препараты (например, кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина и эмолиенты), а период «вымывания» продолжительностью до 4 недель был обязательным для пациентов, принимающих пероральные препараты (например, иммунодепрессанты, кортикостероиды и антигистаминные препараты). Пациенты с инфекционными заболеваниями кожи были исключены из исследования.

В ходе исследования пациенты применяли 5%-ную мазь декспантенола на правой и 1%-ную мазь гидрокортизона на левой стороне тела дважды в день в течение 4 недель, при этом не зная название препарата, который используют. Дизайн исследования с применением двух препаратов на коже одного пациента допустим, однако существует реальная возможность смешивания двух медикаментов, а также не исключен системный эффект гидрокортизона, что может повлиять на результаты оценки эффективности препарата на противоположной стороне тела. Чтобы предотвратить это, мы кратко проинформировали пациентов и их родителей о методах наружного применения препаратов. 5%-ную мазь декспантенола и 1%-ную мазь гидрокортизона помещали в контейнеры, помеченные как «левый» или «правый».

В исследовании Aalto-Korte и др. количество проникшего через кожу гидрокортизона определялось уровнем кортизола плазмы [18]. В первые два дня лечения 1%-ной мазью гидрокортизона уровень кортизола в плазме повышался, достигая максимума через 24 часа от момента начала применения. Затем уровни кортизола плазмы начали падать, указывая на возможное восстановление кожного барьера и уменьшение системного эффекта гидрокортизона, который мог бы воздействовать на кожу противоположной стороны. Клинический ответ оценивался индексом SCORAD с некоторыми изменениями. Поскольку баллы оценивались только для одной стороны тела, их необходимо было умножить на 2.

Общая оценка удовлетворенности пациентов каждым препаратом оценивалась следующим образом: 1 – ухудшение; 2 – без изменений;

3 – удовлетворительная реакция; 4 – хорошая реакция. Регистрировались возможные побочные эффекты. Все педиатрические пациенты или их родители предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании. Этот протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике университета Сринахаринвирот.

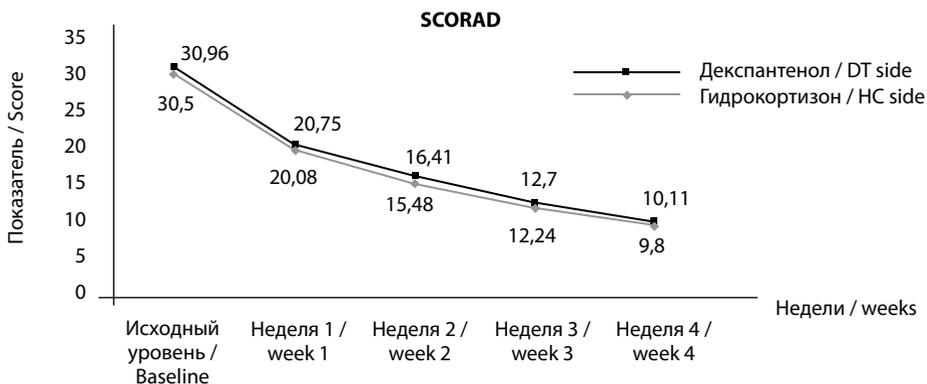
Статистический анализ

Ответная реакция на каждый препарат анализировалась при каждом посещении пациента с использованием одностороннего повторного дисперсионного анализа (ANOVA) (версия SPSS). Сравнительная эффективность двух препаратов была проанализирована с использованием парного t-критерия. Оценка удовлетворенности пациентов отображалась в процентах. Статистическая значимость всех значений достигается при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 30 включенных в исследование детей (возраст от 1 года до 15 лет) 26 завершили протокол исследования (10 мальчиков и 16 девочек; средний возраст $7,19 \pm 3,55$ года). Четыре пациента исключены из исследования из-за неполного последующего наблюдения. Средние исходные баллы индекса SCORAD для стороны тела, пролеченной декспантенолом и гидрокортизоном, составляли 30,95 и 30,54 соответственно, без статистически значимой разницы ($P=0,432$).

Показатели индекса SCORAD на стороне тела при лечении декспантенолом начали снижаться на 1-й неделе и продолжали снижаться каждую следующую неделю со статистически значимой разницей ($P < 0,001$), так же как и на стороне, пролеченной гидрокортизоном. Снижение индекса SCORAD с каждой стороны не показало статистически значимой разницы ($P=0,540$) (рис. 1). Снижение степени выраженности эритемы, эксфолиации, сухости и зуда наблюдалось с каждой стороны начиная с



Week 0: $P=0,432$, Week 1: $P=0,151$, Week 2: $P=0,087$, Week 3: $P=0,221$, Week 4: $P=0,540$

Рис. 1. Оценка снижения показателя SCORAD для разных сторон тела при использовании мази декспантенола и гидрокортизона

Fig. 1. Comparing the reduction of SCORAD score of dexpanthenol and hydrocortisone treated sides

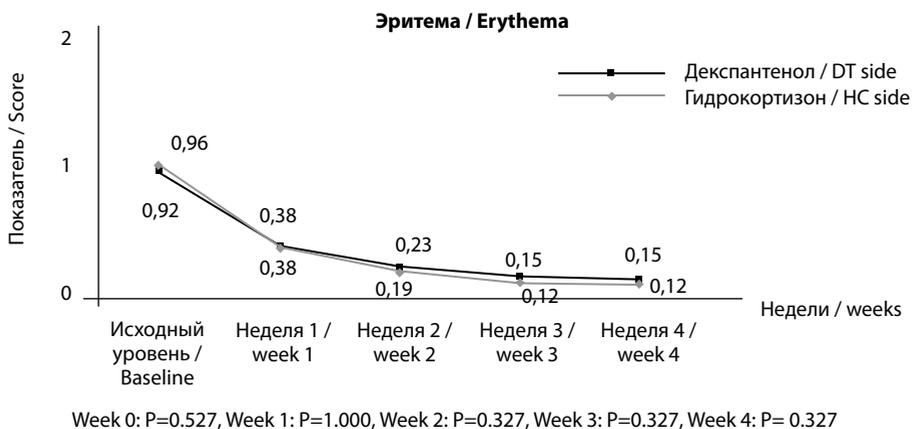


Рис. 2. Оценка уменьшения эритемы, сравнение эффективности препаратов

Fig. 2. Comparing the erythema reduction score of both agents

1-й недели терапии и уменьшалось каждую следующую неделю со статистически значимой разницей ($P < 0,001$) (рис. 2–5).

Отмечался статистически значимый положительный терапевтический эффект относительно выраженности отечности каждую неделю лечения ($P < 0,001$). Проанализировав данные сравнения двух препаратов, мы установили, что на стороне, пролеченной гидрокортизоном, наблюдалось более быстрое уменьшение выраженности отечности по сравнению со стороной, пролеченной декспантенолом, на 1-й неделе ($P = 0,011$). Однако не было статистически значимой разницы между двумя видами лечения в течение последующих 2–4 недель ($P = 0,103, 1,000$

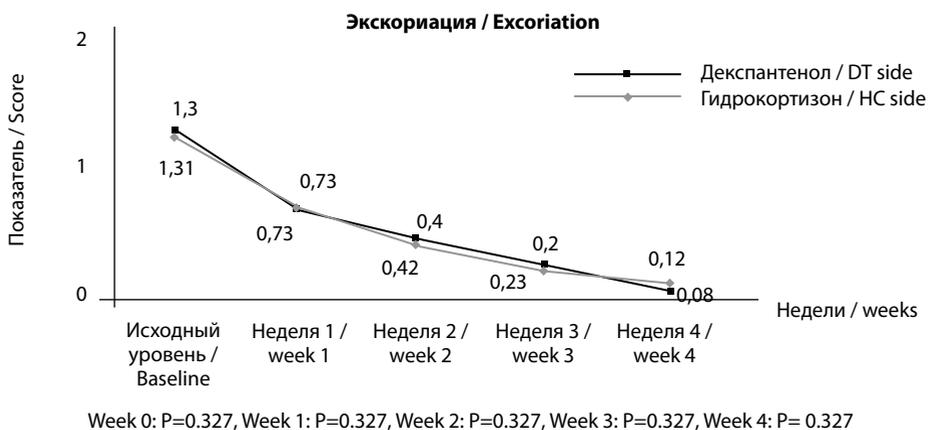


Рис. 3. Оценка уменьшения экскориации, сравнение эффективности препаратов

Fig. 3. Comparing the excoriation reduction score of both agents

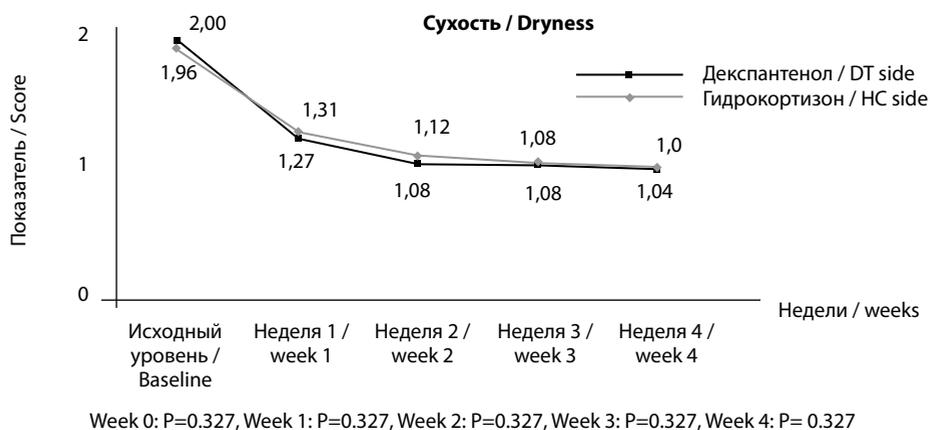


Рис. 4. Оценка снижения сухости, сравнение эффективности препаратов

Fig. 4. Comparing the dryness reduction score of both agents

и 0,327) (рис. 6). Кроме того, уменьшились показатели выраженности лихенификации на стороне, пролеченной декспантенолом, и достигли статистической значимости в течение 3–4 недель ($P=0,019, 0,007$), тогда как баллы на стороне, пролеченной гидрокортизоном, были статистически значимыми на 2–4-й неделе ($P=0,019, 0,004$ и $0,000$). Однако при сравнении данных не было статистически значимых групповых различий (табл. 1, 2, рис. 7).

Были проиллюстрированы клинические эффекты у пациентов (рис. 8–11).

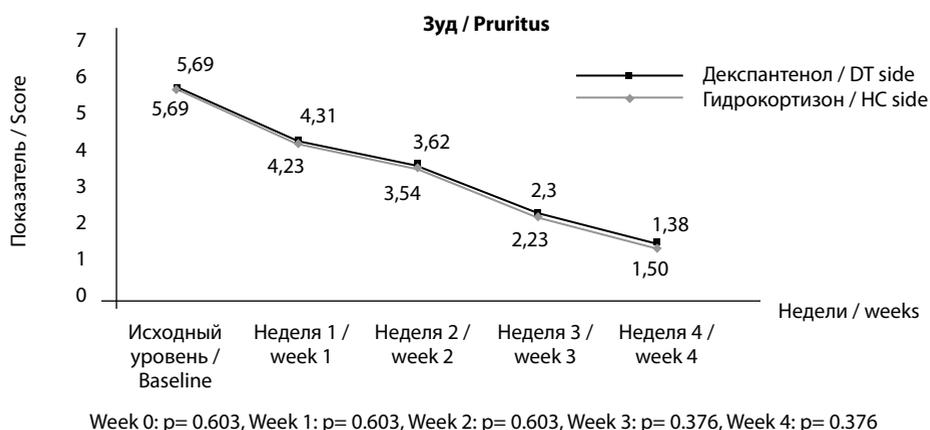
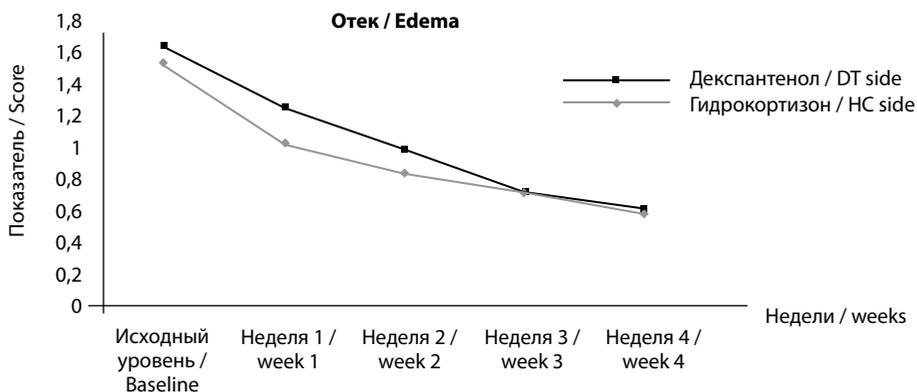


Рис. 5. Оценка уменьшения зуда, сравнение эффективности препаратов

Fig. 5. Comparing the pruritus reduction score of both agents



Week 0: P=0.185, Week 1: P=0.011 * (Statistical significant difference). Week 2: P=0.103, Week 3: P=1.000, Week 4: P= 0.327

Рис. 6. Оценка показателей уменьшения отека, сравнение эффективности препаратов

Fig. 6. Comparing the edematous reduction scores of both agents

Результаты клинической эффективности лечения пациентов декспантенолом были как хорошими, так и удовлетворительными и составили 50% каждый, тогда как при лечении гидрокортизоном хорошие и удовлетворительные составили 61,5% и 38,5% соответственно.

Таблица 1

Показатели уменьшения выраженности лихенификации на стороне тела, пролеченной декспантенолом, по неделям

Table 1
The Lichenification Reduction Scores of Dexpanthenol-Treated Sides in Each Week

Сравнение по группам	Средняя разница	Стандартная ошибка	Значение
Неделя 0–1	0,154	0,072	0,645
Неделя 0–2	0,269	0,089	0,083
Неделя 0–3	0,346	0,095	0,019 ^a
Неделя 0–4	0,462	0,114	0,007 ^b

Примечания:

^a статистически значимая разница при P<0,05; ^b статистически значимая разница при P<0,01.

Таблица 2

Показатели уменьшения выраженности лихенификации на стороне тела, пролеченной гидрокортизоном, по неделям

Table 2
The Lichenification Reduction Scores of Hydrocortisone-Treated Sides in Each Week

Сравнение по группам	Средняя разница	Стандартная ошибка	Значение
Неделя 0–1	0,154	0,072	0,645
Неделя 0–2	0,346	0,095	0,019 ^a
Неделя 0–3	0,423	0,099	0,004 ^b
Неделя 0–4	0,577	0,099	0,000 ^b

Примечания:

^a статистически значимая разница при P<0,05; ^b статистически значимая разница при P<0,01.

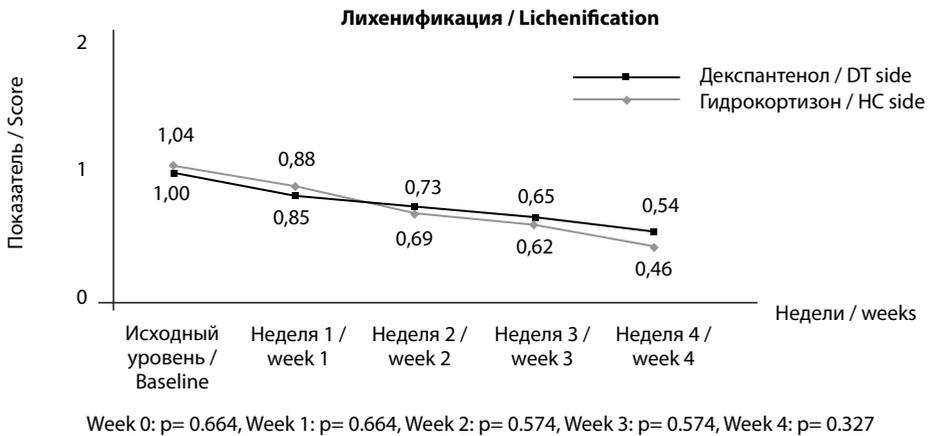


Рис. 7. Оценка показателей уменьшения проявлений лихенификации, сравнение эффективности препаратов

Fig. 7. Comparing the lichenification reduction scores of both agents

Во время исследования не было зарегистрировано побочных эффектов используемых препаратов.

АД имеет сложную этиологию. Клинические проявления, характерные для АД, обусловлены взаимодействием генетики, окружающей среды, дефектом кожного барьера и иммунодисфункцией [19]. Существуют две формы АД. Аллергическая, или наследственная, связана с сенсбилизацией, опосредованной иммуноглобулином E



Рис. 8. Экзематозное поражение на стороне тела, пролеченной декспантенолом, до начала терапии

Fig. 8. The eczematous lesion of DT-treated side before treatment



Рис. 9. Клиническая картина на стороне тела, пролеченной декспантенолом, на 4-й неделе терапии

Fig. 9. The clinical response of DT-treated side at week 4



Рис. 10. Экзематозное поражение на стороне тела, пролеченной гидрокортизоном, до начала терапии

Fig. 10. The eczematous lesion of HC-treated side before treatment



Рис. 11. Клиническая картина на стороне тела, пролеченной гидрокортизоном, на 4-й неделе терапии

Fig. 11. The clinical response of HC-treated side at week 4

(IgE), встречается у 70–80% пациентов. Неаллергическая, или внешняя, форма без IgE-опосредованной сенсibilизации выявляется у 20–30% пациентов [20]. Экзематозные проявления у пациентов с АД могут возникнуть из-за иммунной дисфункции, а именно иммунной девиации Т-хелперов 2 (Th2) при острых процессах, с последующим переключением на Th1-ответ при хронических поражениях [19]. Что касается барьерной функции кожи, нарушение функции которой также может инициировать воспалительный процесс, то некоторые исследования продемонстрировали, что дефект гена, отвечающего за синтез филагрина (с потерей его функции), предрасполагает пациентов к развитию АД [21, 22]. Филаггрин, белок оболочки корнеоцитов, протеолизируется до природного увлажняющего фактора (NMF). NMF содержит поликарбоную кислоту, уроганиновую кислоту, молочную кислоту, мочевины, электролиты и т. д., которые увлажняют и повышают гидратацию рогового слоя кожи. Установлено, что количество NMF снижается у пациентов с АД. Сниженная выработка поликарбонной и уроганиновой кислоты у пациентов с АД приводит к повышению pH рогового слоя кожи. Это может стимулировать активность сериновой протеазы, которая в свою очередь вызывает сухость кожи, зуд и экзематозные поражения [23, 24]. Повышение pH кожи у пациентов с АД также способствует колонизации кожи золотистым стафилококком. Этот вид бактерий является основным патогеном при АД, так как способен продуцировать суперантигены и токсины, которые вызывают воспалительную реакцию [24]. Более того, уровень керамида, одного из наиболее важных межклеточных липидов в роговом слое кожи, также снижается у пациентов с АД, что способствует увеличению трансэпидермальной потери воды и сухости кожи [24].

В последнее время появляется все больше доказательств, подтверждающих гипотезу модели «снаружи – внутри – снаружи» (дисфункция барьера – иммунная дисрегуляция – дисфункция барьера). Данная модель объясняет, почему причиной развития экземы у пациентов с АД может быть генетическая мутация, которая приводит к изменению барьерной функции кожи с последующим нарушением иммунной регуляции, что в свою очередь нарушает барьерную функцию кожи [4].

В нашем исследовании мы продемонстрировали, что декспантенол в лекарственной форме эмульсии типа «вода в масле» может улучшить значение индекса SCORAD при АД легкой и средней степени тяжести у детей так же эффективно, как 1%-ная мазь гидрокортизона. Показатели эритемы, раздражения, сухости и зуда снижались с одинаковой скоростью при использовании обоих препаратов. Однако оценка выраженности отека на стороне, пролеченной гидрокортизоном, показала более быстрое улучшение, чем на стороне, пролеченной декспантенолом, со статистически значимой разницей в первую неделю терапии и без статистически значимой разницы в течение последующей 2–4-й недели [2–4]. Более того, скорость снижения выраженности лихенификации при лечении гидрокортизоном была более быстрой, чем при лечении декспантенолом, но статистически значимых групповых различий не было. Оценка качества лечения со стороны пациентов показала, что пациенты предпочитали терапию гидрокортизоном больше, чем декспантенолом. В этом исследовании не было зарегистрировано побочных эффектов ни у одного из препаратов.

Использование эмолентов является базовой терапией пациентов с АД, однако лишь немного проведенных клинических исследований показали отличный терапевтический эффект [25–29]. В последнее время эмоленты, содержащие нестероидные противовоспалительные вещества, вызывают интерес в качестве альтернативного лечения как легких, так и среднетяжелых форм атопического дерматита у детей (например, MAS063DP и N-пальмитоилэтаноламин) [30, 31].

Декспантенол (витамин B₅) – витамин из группы B, применялся наружно в концентрациях от 2% до 5% в качестве дополнительного лечения различных кожных заболеваний [10]. Препараты для наружного применения, используемые в Европе, обычно содержат 5%-ную его концентрацию. Однако FDA одобрило для наружного применения препарат декспантенола 2% для снятия зуда или ускорения заживления различных дерматозов [10]. Клинические исследования продемонстрировали эффективность использования препаратов декспантенола при лечении ожогов, для заживления ран (например, язв на ногах, трещин заднего прохода), при лечении ирритантного контактного дерматита рук, вызванного лаурилсульфатом натрия, в межрецидивный период у пациентов с атопическим и пеленочным дерматитом [32, 33]. Кроме того, декспантенол для местного применения использовался в качестве вспомогательного средства для ухода за кожей пациентов с АД, ихтиозом, псориазом и контактным дерматитом.

Наше исследование показало, что декспантенол в лекарственной форме эмульсии типа «вода в масле» при лечении детей с АД легкой и средней степени тяжести не уступает по эффективности мази гидрокортизона.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность 5%-ной мази декспантенола сопоставима с эффективностью 1%-ной мази гидрокортизона. Декспантенол в лекарственной форме эмульсии типа «вода в масле» может использоваться в качестве альтернативного лечения АД легкой и средней степени тяжести у детей.

Благодарности

Авторы хотели бы поблагодарить г-жу Сушад Бун-итт, факультет европейских языков, гуманитарный факультет, Университет Сринахарин-вирот, а также г-на Криса Скаллона, консультанта по английскому языку Школы английского языка Института Уолл-Стрит, за грамматическое редактирование рукописи и доктора Нантиха Каманамун за консультацию по статистике.

Конфликт интересов

Для этого исследования компания Bayer Thailand предоставила 5%-ную мазь декспантенола.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Asher M.I., Montefort S., Bjorksten B. (2006) Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*, 368 (9537), pp. 733–743.
2. Wisuthsarewong W., Viravan S. (2004) Diagnostic criteria for atopic dermatitis in Thai children. *J Med Assoc Thai.*, 87 (12), pp. 1496–1500.
3. Turner J.D., Schwartz R.A. (2006) Atopic dermatitis. A clinical challenge. *Acta Dermato Venereol Alp Panonica Adriat.*, 15 (2), pp. 59–68.
4. Elias P.M., Steinhoff M. (2008) "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.*, 128 (5), pp. 1067–1070.
5. Ellis C., Luger T., Abeck D. (2003) International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol.*, 148 (suppl 63), pp. 3–10.
6. Buys L.M. (2007) Treatment options for atopic dermatitis. *Am Fam Physicians*, 75 (4), pp. 523–528.
7. US Food and Drug Administration (2006) *FDA approves updated labeling with boxed warning and medication guide for two eczema drugs, Elidel and Protopic [press release]*. Available at: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2006/hew01299.html> (accessed June 12, 2006).
8. Baumann Leslie (2008) Cosmetics and skin care in dermatology. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed., pp. 2357–2364.
9. Williams H.C. (2005) Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.*, 352 (22), pp. 2314–2324.
10. Ebner R., Heller A., Rippke F., Tausch I. (2002) Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol.*, 3 (6), pp. 427–433.
11. Forster T., Pittermann W., Schmitt M. (1999) Skin penetration properties of cosmetic formulations using a perfused bovine udder model. *J Cosmet Sci.*, 50, pp. 147–157.
12. Korkmaz S., Zeytinoglu H., Zeytinoglu M., Aydin S., Ozturk Y., Baser H.C. (2000) Testing wound-healing activity in T15 fibroblast cultures: a morphometric analysis. *ATLA.*, 28 (1), pp. 41–51. Vimodrone M.L. (1992) Vitamine in dermatologia e cosmesi. *Cosmet News*, 15:99–104.
13. Caputo R. (1996) The spectrum of treatments for photodamage. *J Dermatol Treatment*, 7 (suppl 2), pp. 19–22.
14. Hoars C., Li Wan Po A., Williams H. (2000) Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess.*, 4 (37), pp. 1–191.
15. Bielfeldt S., Wehmeyer A., Rippke F. (1998) Efficacy of a new hand care system (cleansing oil and cream) in a model of irritation and in a atopic hand eczema [in German]. *Derm Beruf Umwelt.*, 46, pp. 159–165.
16. Hanifin J.M., Rajka G. (1980) Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.*, suppl 92, pp. 44–47.
17. Aalto-Korte K., Turpeinen M. (1995) Pharmacokinetics of topical hydrocortisone at plasma level after applications once or twice daily in patients with widespread dermatitis. *Br J Dermatol.*, 133 (2), pp. 259–263.
18. Leung D.Y., Boguniewicz M., Howell M.D., Nomura I., Homid Q.A. (2004) New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest.*, 113 (5), pp. 651–657.
19. Novak N., Bieber T. (2003) Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol.*, 112 (2), pp. 252–262.
20. Weidinger S., Illig T., Baurcht H. (2006) Loss-of-function variations within the flaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol.*, 118 (1), pp. 214–219.
21. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. (2006) Common loss-of-function variations of the epidermal barrier protein flaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.*, 38 (4), pp. 441–446.
22. Stefansson K., Brattsand M., Roosterman D. (2008) Activation of proteinase-activated receptor-2 by human kallikrein-related peptidases. *J Invest Dermatol.*, 128 (1), pp. 18–25.
23. Coderch L., Lopez O., de la Maza A., Parra J.L. (2003) Ceramides and skin function. *Am J Clin Dermatol.*, 4 (2), pp. 107–129.
24. Charman C., William H. (2000) Outcome measures of disease severity in atopic eczema. *Arch Dermatol.*, 136 (6), pp. 763–769.

25. Ainley-Walken P.F., Patel L., David T.J. (1998) Side to side comparison of topical treatment in atopic dermatitis. *Arch Dis Child.*, 79 (2), pp. 149–152.
26. Luck A.W., Leach A.D., Laskarzewski P., Wenck H. (1997) Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol.*, 14 (4), pp. 321–324.
27. Msika P., De Belilovsky C., Piccardi N., Chebassier N., Baudouin C., Chadoutaud B. (2008) New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement. *Pediatr Dermatol.*, 25 (6), pp. 606–612.
28. Hanifin J.M., Hebert A.A., Mays S.R. (1998) Effects of a low potency corticosteroid lotion plus a moisturizing regimen in the treatment of atopic dermatitis. *Curr Ther Clin Exp.*, 59, pp. 227–233.
29. Boguniewicz M., Zeichner J.A., Eichenfield L.F. (2008) MAS063DP is effective monotherapy for mild to moderate atopic dermatitis in infants and children: a multicenter, randomized, vehicle-controlled study. *J Pediatr.*, 152 (6), pp. 854–859.
30. Eberlein B., Eicke C., Reinhardt H.W., Ring J. (2008) Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 22 (1), pp. 73–82.
31. Boguniewicz M., Zeichner J.A., Eichenfield L.F. (2008) MAS063DP is effective monotherapy for mild to moderate atopic dermatitis in infants and children: a multicenter, randomized, vehicle-controlled study. *J Pediatr.*, 152 (6), pp. 854–859.
32. Putet G. (2000) Effect of bepanthen ointment on the prevention and treatment of diaper rash on premature and full-term babies. *Réalités Pédiatriques*, 52, pp. 21–28.
33. Bahmer F., Pigatto P., Wehmeyer A. (1997) Adjuvants Hautpflege mit den dexpanthenolhaltigen Formen von pH5-Eucerin. *Deutsche Dermatologie*, 45 (4), pp. 366–373.

Подана/Submitted: 01.07.2021

Принята/Accepted: 20.09.2021

Контакты/Contacts: umontree@yahoo.com

Перепечатка. Статья была опубликована в *Journal of Drugs in Dermatology*. 2012; 11 (3): 366–374.
Reprint. The article was published in the *Journal of Drugs in Dermatology*. 2012; 11 (3): 366–374.

Кирилова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А.
Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой
Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

Kyrylova L., Miroshnykov A., Yuzva A.
Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Клинико-генетические аспекты нарушений развития речи, ассоциированных с эпилептическими энцефалопатиями и расстройствами аутистического спектра у детей

Clinical and Genetic Aspects of Speech Development Disorders
Associated with Epileptic Encephalopathies and Autism Spectrum
Disorders in Children

Резюме

Введение. В статье рассмотрены проблемы нарушений развития речи у детей, в том числе при расстройствах аутистического спектра у детей раннего возраста, в основе которых лежат эпилептические энцефалопатии. Проанализировано современное состояние научной проблемы относительно этиологии и патогенеза, а также классификации нарушений развития речи у детей. Впервые показана роль препаратов нейроадаптогенного действия в коррекции нарушений развития речи у детей.

Цель. Изучить эффективность нейроадаптогенных препаратов когивис и силента в комплексной терапии нарушений речи у детей.

Материалы и методы. Было обследовано 68 детей в возрасте от 2 до 7 лет. Из них 28 соответствовали критериям РАС. У 40 детей было диагностировано специфическое расстройство речи. Обследование и лечение проводилось на базе отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины».

Всем детям было проведено комплексное обследование, которое включало сбор анамнеза с уточнением особенностей течения пре- и перинатального периода, клинико-неврологическое обследование, оценку по шкале Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), а также Global Impression Clinical Scale, инструментальные методы: видео-ЭЭГ-мониторинг во время ночного сна, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с использованием магнитно-резонансного томографа Philips Achieva 3.0 Tesla. Биоэлектрическую активность головного мозга регистрировали стандартным способом на 16-канальном диагностическом комплексе Спектр+ в составе блока ЭЭГ-сигналов Нейрон-Спектр+. Кроме углубленного обследования состояния нервной системы детей, оценивалось также состояние их речевых функций. Все

пациенты перед началом курса лечения были проконсультированы логопедом с использованием методик стандартного логопедического осмотра и установления степени недоразвития речи. При первичном логопедическом осмотре была установлена степень недоразвития речи: у 14 детей (21%) она соответствовала 1-му уровню, у 35 детей (52%) – 2-му уровню, у 19 детей (27%) – 3-му уровню. Среди детей с РАС степень недоразвития речи была более выражена: у 18 детей (65%) – 1-го уровня, у 20 детей (35%) – 2-го уровня.

Все 68 детей получали в течение 4 недель базовое лечение, которое включало логопедическую коррекцию 3 раза в неделю по 60 минут, курсы массажа и лечебной физкультуры. Методом рандомизации все дети были разделены на две равные группы по 34 ребенка. Дети из первой группы в дополнение к базовому лечению получали медикаментозную терапию, состоящую из приема препарата когивис по 5 мл 2 раза в день в утреннее и дневное время, а также приема 5 мл препарата силента в вечернее время. Длительность лечения составляла 4 недели.

Результаты. При применении комплексной терапии с включением препаратов когивис и силента у 38 детей со специфическими расстройствами речи положительный результат (в виде улучшения речевой активности, понимания обращенной речи, снижения количества грамматических ошибок, астенических проявлений, а также повышения внимания и усидчивости) отмечен у 27 (71%) детей, страдающих расстройством экспрессивной и рецептивной речи. Среди детей с недоразвитием речи 1-го уровня позитивная динамика в виде повышения развития речи на 1 уровень наблюдалась у 57,7% детей, среди детей с недоразвитием речи 2-го уровня – у 65,7%, 3-го уровня – у 88,3%. В подгруппе с нарушением развития преимущественно экспрессивной речи положительная динамика отмечена в 67,8% случаев. В подгруппе со специфическим расстройством артикуляции наблюдали улучшение речевой активности у 71,5% детей.

Заключение. Детям с нарушениями речевого развития следует включать в состав комплексной терапии препараты нейроадаптогенного действия когивис и силента. Совместное назначение данных препаратов детям с нарушениями речи приводит к улучшению качества их жизни благодаря стойкому улучшению речевого развития, словарного запаса и качества речи, нормализации эмоциональной и поведенческой сферы.

Ключевые слова: нарушения речи, расстройства аутистического спектра, эпилептические энцефалопатии, спектр эпилепсия – афазия, когивис, силента.

Abstract

Introduction. The article deals with the problems of speech development disorders in children, including young children with autism spectrum disorders that are based on epileptic encephalopathy. The current state of the scientific problem of the etiology and pathogenesis, as well as the classification of speech development disorders in children, was analyzed. For the first time, the role of neuroadaptogenic drugs in the correction of speech disorders in children was showed.

Purpose. Evaluation of the effectiveness of neuroadaptogenic drugs cogivis and silenta in the complex therapy of speech disorders in children.

Materials and methods. We examined 68 children aged from 2 to 7 years. Among them, 28 ones had the ASD criteria. A specific speech disorder was diagnosed in 40 children. The examination and treatment was carried out on the base of the Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases of the State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

All children underwent a comprehensive examination, which included taking anamnesis with clarification of the features of the course of the prenatal and perinatal period, clinical and

neurological examination, assessment on the Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) scale, as well as the Global Impression Clinical Scale, and instrumental methods: video-EEG monitoring during night sleep, magnetic resonance imaging (MRI) of the brain using the Philips Achieva 3.0 Tesla magnetic resonance imager. The bioelectrical activity of the brain was recorded in the standard way on the 16-channel diagnostic complex Spectrum+ as a part of the Neuron-Spectrum+ EEG signal unit. In addition to clinical and neurological examination, the state of their speech functions was also assessed. Before starting the course of treatment, all patients were consulted by a speech therapist using the methods of standard speech therapy examination and establishing the degree of speech disorder. During the initial speech therapy examination, the degree of speech disorder was established: in 14 children (21%), it corresponded to the 1st level, in 35 children (52%) – to the 2nd level, 19 children (27%) – to the 3rd level. Among children with ASD, the degree of speech disorder was more pronounced: in 18 children (65%) – level 1, in 20 children (35%) – level 2.

All 68 children received basic treatment for 4 weeks, which included speech therapy correction 3 times a week for 60 minutes, massage courses, and physiotherapy exercises. All children were randomized into two equal groups of 34 children each. Children from the first group, in addition to basic treatment, received drug therapy, which consisted of taking the drug cogivis 5 ml 2 times a day in the morning and afternoon, as well as taking 5 ml of the drug silenta in the evening. The duration of treatment was 4 weeks.

Results. Complex therapy with cogivis and silenta in 38 children with specific speech disorders showed a positive result in improving speech activity, understanding the addressed speech, decrease of the number of grammatical errors, asthenic manifestations, and increased attention and perseverance in 27 (71%) children with expressive and receptive speech disorders. Among children with speech disorders of the 1st level, positive dynamics in the form of the increase of the development of speech by the level 1 was observed in 57.7% of children, in children with speech disorders of the 2nd level – in 65.7%, of the 3rd level – 88.3%. In the subgroup with impaired development of predominantly expressive speech, positive dynamics was noted in 67.8% of cases. In the subgroup with a specific articulation disorder, an improvement of speech activity was observed in 71.5% of children.

Conclusion. In children with speech disorders, it is necessary to include the drugs with neuroadaptogenic action cogivis and silenta in the complex therapy.

Joint prescription of drugs with neuroadaptogenic action silenta and cogivis in children with speech disorders leads to improvement of their quality of life due to persistent improvement of speech development, improvement of vocabulary and speech quality, normalization of the emotional and behavioral sphere.

Keywords: speech disorders, autism spectrum disorders, epileptic encephalopathies, epilepsy – aphasia spectrum, cogivis, silenta.

■ ВВЕДЕНИЕ

Клиницисты педиатрического профиля, особенно детские неврологи, находятся на передовой профилактики, выявления и коррекции речевых нарушений у детей. Необходимость скрининга и своевременной диагностики задержек развития речи требует от специалиста глубоких знаний особенностей речевого развития у детей и причин его нарушений. Несмотря на то что такие факторы, как мужской пол, воспитание в двуязычной среде, порядок рождения и хронические или рецидивирующие воспаления среднего уха, могут играть определенную роль в формировании транзиторной задержки речевого развития,

большинству таких детей показано проведение скрининга на наличие расстройства аутистического спектра (РАС) и детальное неврологическое обследование [1]. Важно своевременно выявлять детей с нарушениями речи, возникающими на фоне общей задержки развития, расстройств аутистического спектра, генетических, неврологических и метаболических нарушений.

Речь – одна из самых сложных и важных функций нашей психики, которая развивается исключительно в социальной среде. Традиционно речь разделяют на рецептивную (возможность понимать речь) и экспрессивную (способность продуцировать речь). Для овладения навыками речи критически необходимо общение с окружающими людьми. К сожалению, в современном обществе все больше времени ребенок общается не с взрослыми, а со смартфоном или компьютером. Профилактика задержки развития речи заключается в обеспечении ребенка богатой языковой средой в рамках положительных социальных отношений. Всем родителям младенцев и детей раннего возраста необходимо давать рекомендации часто разговаривать с ребенком с использованием простых предложений и доброжелательной интонации, читать ребенку книги, использовать речь, чтобы описать и объяснить, что делает или видит ребенок в данный момент (комментирующая речь), разговаривать с ребенком во время игр и других активностей [2, 3]. Использование телефонов и других электронных устройств должно быть значительно ограниченным, особенно у детей до 2 лет [4].

Первые слова дети произносят примерно в возрасте 1 года. В течение первого года рост словарного запаса происходит медленно, примерно 1–2 слова в неделю. Как только словарный запас достигает около 50 слов, темпы развития ускоряются. Ребенок начинает усваивать 1–2 новых слова в день и объединять слова в двусоставные фразы. Увеличение темпов овладения языком соответствует процессам самоорганизации нейронных сетей и миелинизации белого вещества речевых путей [5]. В возрасте от 2 до 4 лет дети формируют свои лексические и грамматические навыки. К школьному возрасту, как правило, полностью формируются все аспекты речи. До 8 лет дети все еще могут иметь незрелые моторные навыки, но разборчивость речи в школьном возрасте должна составлять около 100% [1, 5].

Расстройства развития речи достаточно распространены среди детей. Около 16% детей имеют задержку на начальных этапах овладения речью, среди них примерно у 50% в дальнейшем развиваются стойкие нарушения в этой сфере [6]. Стойкие нарушения речи могут серьезно препятствовать повседневному функционированию, в том числе обучению, общению со сверстниками и социальному взаимодействию, что может приводить к развитию инвалидности.

До недавнего времени между специалистами не было согласованности в вопросе, какие термины необходимо употреблять при обозначении нарушений речи у детей. Традиционно применяются термины «общее недоразвитие речи» (ОНР), реже «дисфазия развития», «специфические речевые нарушения», «задержка развития речи» или «расстройство речи», а также «моторная алалия» [7].

Прояснить ситуацию была призвана мультинациональная команда из 59 экспертов в различных областях, результаты работы которой в

2015–2016 годах были обобщены в консенсусе относительно нарушений речи у детей [8, 9].

Экспертами были предложены термины для обозначения двух уровней нарушений речи у детей, которые отличаются по тяжести и прогнозу:

1. Developmental Language Disorder, DLD (расстройство развития речи) – нарушение речи у ребенка не связано с какими-либо медицинскими причинами (например, с органическим повреждением мозга). При этом DLD может сочетаться с другими нарушениями, например, с РАС или синдромом гиперактивности с дефицитом внимания.
2. Language Disorder (расстройство речи) – этот термин соответствует нашему термину «общее недоразвитие речи». Рекомендуется применять в том случае, если нарушение речи сохраняется у ребенка 6 лет и старше, вызывая серьезные проблемы в повседневной жизни. Прогноз для дальнейшего развития речи в таком случае неудовлетворительный.

Эксперты согласились с тем, что термин «расстройство речи» (language disorder) следует использовать для описания серьезных речевых проблем, которые, скорее всего, не исчезнут в дальнейшем. Эти проблемы затрудняют общение или способность к обучению ребенка. Часто сопутствующими для такого расстройства речи являются органические повреждения головного мозга, генетические синдромы, расстройства аутистического спектра и другие серьезные нарушения.

Хуже прогноз для дальнейшего развития речи [8, 9]:

- у детей с сопутствующими нарушениями коммуникации и социальных функций;
- у детей, которые при достижении 5 лет все еще имеют проблемы с речью;
- у детей с семейным анамнезом нарушений речи.

Не существует единой причины, которая бы определяла возникновение у ребенка нарушения речи, ведь чаще всего такое нарушение – это результат взаимодействия генетических, когнитивных и социальных факторов.

У мальчиков может наблюдаться незначительная задержка развития речевых навыков в сравнении с девочками. Также частота развития нарушений речи у мальчиков выше, а прогноз хуже, чем у девочек [10].

Дети, которые воспитываются в двуязычной среде (билингвы), способны изучать два языка одновременно, однако могут иметь меньший словарный запас из каждого отдельного языка, хотя их общий словарный запас может быть сопоставимым по размеру со словарным запасом одноязычных детей. Вначале дети-билингвы могут смешивать слова из двух языков, но со временем происходит их разъединение [11].

Другим источником транзиторной задержки речи может быть очередность рождения ребенка в семье. Детям, родившимся вторыми и позже, может уделяться несколько меньше внимания, чем первенцам, соответственно, они могут слышать меньше сформированной взрослой речи, общаясь в основном со старшими детьми [12].

Хронический средний отит с выпотом сам по себе не вызывает задержки развития речи, однако более распространен в семьях с

неудовлетворительными материально-бытовыми условиями, большим количеством детей, короткой продолжительностью грудного вскармливания, курением родителей и другими социальными факторами, которые могут предрасполагать к нарушениям речи [13].

Примерно 50% детей с задержкой речи в возрасте 2 лет догоняют речевые навыки до 3 лет. Дети с хорошими навыками символической игры и нормальным развитием рецептивной речи имеют лучший прогноз, чем дети с задержкой в этих сферах. Тем не менее все дети с задержкой речи должны пройти комплексное обследование у невролога и скрининг РАС [14].

Различные речевые нарушения также могут быть связаны со специфическими генетическими мутациями. Одиночная замена нуклеотидов в гене FOXP2, расположенном на хромосоме 7q31, может приводить к развитию расстройств из спектра детских речевых апраксий. При этих нарушениях страдает преобразование звуков в слова, моторное планирование речи, плавность, звукопроизношение и другие функции. Ген FOXP2 влияет на экспрессию другого гена – CNTNAP2, кодирующего нейрексин, который важен для развития мозга. Дети с мутациями FOXP2 могут страдать от задержки экспрессивной или рецептивной речи разной степени выраженности, оральной моторной диспраксии, дизартрии, нарушений чтения и правописания и др. При этих состояниях, как правило, не страдают ни интеллект, ни крупная или мелкая моторика, изредка отмечаются черты РАС [15].

Другие известные гены, связанные с нарушениями речи, включают AUTS14 (интеллектуальная недостаточность, РАС, нарушения речи), WBSCR (задержка экспрессивной речи, оральная апраксия, дислалия), KANSL1 (задержка моторного и речевого развития, нарушения экспрессивной и рецептивной речи, оральная диспраксия), GRIN2A (спектр эпилепсия – афазия, дизартрия, оральная диспраксия), SRCAP (дизартрия, гиперназальность, серьезные нарушения экспрессивной и рецептивной речи), GALT (нарушения экспрессивной и рецептивной речи, интеллектуальная недостаточность, дизартрия) и многие другие [15].

Хромосомные и другие генетические синдромы также во многих случаях сопровождаются нарушениями речевого развития. При синдроме Дауна речевые навыки часто страдают сильнее, чем невербальная коммуникация и моторика. При синдроме Вильямса отмечается позднее начало речи, частично связанное с задержкой моторного развития, в особенности с задержкой начала ритмических движений руками, которые обеспечивают моторный субстрат для появления канонического лепета (в норме 8–11 месяцев). Дефицит эластина, а также низкий мышечный тонус, которые приводят к общей задержке моторики, тоже могут быть вероятными причинами нарушений речи, которые отмечаются более чем у 50% детей с синдромом Вильямса. Несмотря на задержку, к школьному возрасту большинство детей с синдромом Вильямса компенсируют речевое развитие [16–19].

Синдром ломкой X-хромосомы обусловлен тринуклеотидными повторами или мутациями гена FMR1. Дети с этим расстройством обычно страдают от задержки и нарушений речевых и коммуникативных навыков, высокого уровня тревоги, гиперактивности, а также в 20–25% случаев соответствуют критериям РАС [20].

Структурные поражения мозга могут негативно влиять на нормальное развитие речи. У детей с поражением лобных или височных участков левого или правого полушария может наблюдаться задержка на ранних стадиях развития речи. Например, при туберозном склерозе нарушение речи может быть связано как с локализацией туберсов в лобно-височных отделах, так и с генетически детерминированной задержкой миелинизации речевых трактов [21].

Эпилептические энцефалопатии (ЭЭ) также могут быть связаны с речевыми расстройствами. Специфической группой ЭЭ с нарушением речевых навыков в клинической картине являются расстройства спектра эпилепсии – афазии. При расстройствах данного спектра нарушения речи сопровождаются эпилептиформной активностью на ЭЭГ, эпилептическими припадками и расстройствами поведения и интеллекта. Спектр эпилепсии – афазии включает синдром Ландау – Клефнера, эпилептическую энцефалопатию с продолженной пик-волновой активностью во время медленного сна (ECSWS), аутосомно-доминантную роландическую эпилепсию с речевой диспраксией (ADRESDD), промежуточное расстройство спектра эпилепсии – афазии (IEAD), атипичную детскую эпилепсию с центральными-височными спайками (ACECTS) и детскую эпилепсию с центрально-височными спайками (CECTS). Также для обозначения расстройств спектра эпилепсии – афазии используют синоним «фокальная эпилепсия с расстройствами речи с наличием или без умственной отсталости» (epilepsy, focal, with speech disorder and with or without mental retardation (FESD)) [23–27].

Синдром Ландау – Клефнера (LKS) и эпилептическая энцефалопатия с продолженной пик-волновой активностью во время сна (ECSWS) представляют собой наиболее тяжелые формы ЭЭ из данного спектра. Оба расстройства характеризуются наличием продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна (CSWS). Большинство детей с синдромом Ландау – Клефнера переживают регресс в развитии речи в возрасте около 5 лет. В отличие от регрессивной формы PAC, когда потеря навыков происходит в возрасте до 3 лет, регресс при LKS начинается в более старшем возрасте (5–6 лет), с развитием вербальной агнозии (утраты способности понимать речь), в дальнейшем поражается экспрессивная речь с формированием афазии. Позже наблюдается развернутая картина болезни: отсутствие понимания речи, ребенок не выполняет инструкции, становится неуправляемым, вместо связной речи появляется словесная «окрошка», эхолалии, бессмысленное аутистическое поведение, вербальная слуховая агнозия, ребенок изъясняется отдельными словами, проявляет агрессивность. Примерно 70% детей с LKS имеют эпилептические припадки, обычно фокального характера, поскольку эпилептиформная активность обычно регистрируется в лобно-височных отделах мозга. Абсансы встречаются у 50% пациентов, нередко возникают ночные фаринго-оральные феномены (как при роландической эпилепсии), особенно при пробуждении, реже генерализованные или гемиклонические приступы. У 40% детей афазия развивается через 1–2 года после начала припадков [28, 29].

При ECSWS около 50% детей имеют нормальное развитие в течение первых 2 лет жизни, в то же время остальные 50% развиваются с задержкой моторного и психо-речевого развития. Одновременно с

возникновением эпилептиформной активности во время фазы медленного сна большинство детей теряют приобретенные речевые, двигательные и поведенческие навыки, однако не у всех детей развивается тотальная афазия. Эпилептические припадки отмечаются у 80% детей с ECSWS, обычно в виде атипичных абсансов, гемиклонических или генерализованных тонико-клонических приступов [30]. Причиной развития ECSWS могут быть мутации в широком спектре генов, среди которых SCN2A, SLC9A6, DRPLA/ATN1, SRPX2, OPA3, KCNQ2, KCNA2, GRIN2A, CNKSR2, SLC6A1, KCNB1, а также наиболее часто GRIN2A [31].

Детская эпилепсия с центрально-височными спайками (CECTS) представляет собой более мягкую форму расстройств спектра эпилепсии – афазии. Дети с CECTS имеют типичные роландические приступы во время ночного сна и эпилептиформную активность в центрально-височных участках в виде роландических спайков или доброкачественных эпилептиформных паттернов детского возраста.

Эпилептические припадки при CECTS обычно возникают во время сна и проявляются подергиванием, покалыванием или онемением лица или языка, вызывают слюнотечение и нарушение речи. У большинства детей с данной формой эпилепсии приступы исчезают самостоятельно до конца подросткового возраста. Как правило, развитие ребенка не нарушается, однако некоторые дети испытывают трудности с координацией движений рта (оральная диспраксия) или нарушения речевого развития [25–27].

К спектру эпилепсии – афазии также относится приобретенный оперкулярный синдром, который проявляется эпизодами длительной гиперсаливации, сиалореи и оральной диспраксии в сочетании с роландическими спайками или ДЭРД без признаков эпилептического статуса медленного сна [32].

Также описан синдром ранней дисфазии, который проявляется тяжелой задержкой речи и нечастыми эпилептическими припадками с паттерном генерализованной пик-волновой активности или полиспайк-волн в височной, затылочной или роландической зоне. Эпилептиформная активность усиливается во время сна, однако эпилептический статус медленного сна развивается редко [23–24].

Другие состояния из спектра эпилепсии – афазии встречаются реже. У детей с промежуточным расстройством спектра эпилепсии – афазии (IEAD) отмечается задержка или регресс развития речи и эпилептиформная активность на ЭЭГ во время сна, с наличием эпилептических приступов или их отсутствием. При этом клиническая картина не соответствует критериям ЭЭ с продолженной пик-волновой активностью во время сна (ECSWS). При атипичной форме детской эпилепсии с центрально-височными спайками (ACECTS) регресс развития может приводить к нарушению речи, моторики, атаксии, диспраксии. Эпилептиформная активность при этой форме отмечается в лобно-височных или роландических участках мозга в виде ДЭРЖ. Речевые нарушения включают оральную диспраксию, трудности с развитием экспрессивной и рецептивной речи [33].

Все приведенные расстройства могут быть вызваны мутациями гена GRIN2A. Дети с мутациями данного гена имеют более тяжелое течение расстройств речи и эпилепсии, в частности, мутации гена GRIN2A

обнаруживают в 20% случаев LKS и ECSWS и лишь у 5% детей с CECTS. Ген GRIN2A кодирует субъединицу NMDA-рецептора, нормальная работа которых обеспечивает процессы синаптической пластичности, обучения, памяти и речи. NMDA-рецепторы также расположены в речевых центрах мозга и регулируют работу мозга во время стадии медленного сна. Мутации гена GRIN2A вызывают повреждение функции NMDA-рецепторов, что приводит к повышенному возбуждению нейронов и как результат – эпилептическим припадкам и эпилептиформной активности на ЭЭГ, приводящей к гибели нейронов. Изменения в GluN2A нарушают проведение нервного импульса в языковых центрах и разрушают нормальную активность мозга в стадии медленного сна [27–29].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность нейроадаптогенных препаратов когивис и силента в комплексной терапии нарушений речи у детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы и получали лечение 68 детей в возрасте от 2 до 7 лет. Из них 28 соответствовали критериям РАС. У 40 детей было диагностировано специфическое расстройство речи. Обследование и лечение проводилось на базе отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины».

Всем детям было проведено комплексное обследование, которое включало сбор анамнеза с уточнением особенностей течения пре- и перинатального периода, клинико-неврологическое обследование, оценку по шкале Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), а также Global Impression Clinical Scale, инструментальные методы: видео-ЭЭГ-мониторинг во время ночного сна, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и МР-трактография с использованием магнитно-резонансного томографа Philips Achieva 3.0 Tesla. Биоэлектрическую активность головного мозга регистрировали стандартным способом на 16-канальном диагностическом комплексе Спектр+ в составе блока ЭЭГ-сигналов Нейрон-Спектр+. Видео-ЭЭГ-мониторинг ночного сна проводился в течение 8 часов с использованием того же прибора. Кроме углубленного обследования состояния нервной системы детей, оценивалось также состояние их речевых функций. Все пациенты перед началом курса лечения были проконсультированы логопедом с использованием методик стандартного логопедического осмотра и установлением степени недоразвития речи. При первичном логопедическом осмотре была установлена степень недоразвития речи. В группе детей со специфической задержкой речи у 8 детей (20%) она соответствовала 1-му уровню, у 21 ребенка (52,5%) – 2-му уровню, у 11 детей (27,5%) – 3-му уровню. Среди детей с РАС степень недоразвития речи была более выражена: у 18 детей (65%) – 1-го уровня, у 20 детей (35%) – 2-го уровня.

Все 68 детей в течение 4 недель получали лечение, которое включало логопедическую коррекцию 3 раза в неделю по 60 минут, курсы массажа и лечебной физкультуры. Методом рандомизации все дети были разделены на две равные группы по 34 ребенка. Дети из первой

группы в дополнение к базовому лечению получали медикаментозную терапию, состоящую из приема препарата когивис по 5 мл 2 раза в день в утреннее и дневное время, а также приема 5 мл препарата силента в вечернее время. Длительность лечения составляла 4 недели.

Состояние речевых функций детей оценивалось до и после начала лечения совместно с логопедом, а также по шкалам АТЕС (субшкала I – речь и коммуникативные функции) и GCIS.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ SPSS Statistic.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При применении комплексной терапии с включением препаратов когивис и силента у 38 детей со специфическими расстройствами речи положительный результат (в виде улучшения речевой активности, понимания обращенной речи, снижения количества грамматических ошибок, астенических проявлений, а также повышения внимания и усидчивости) отмечен у 27 (71%) детей, страдающих расстройством экспрессивной и рецептивной речи. Среди детей с недоразвитием речи 1-го уровня позитивная динамика в виде повышения развития речи на 1 уровень наблюдалась у 57,7% детей, среди детей с недоразвитием речи 2-го уровня – у 65,7%, 3-го уровня – 88,3%.

В подгруппе с нарушением развития преимущественно экспрессивной речи положительная динамика отмечена в 67,8% случаев (в виде повышенной активности использования словарного запаса, улучшения грамматического строя речи, увеличения количества слогов в повторяемых фразах). В подгруппе со специфическим расстройством артикуляции наблюдали улучшение речевой активности у 71,5% детей. Кроме улучшения речевой функции, выявлена положительная динамика таких коморбидных состояний, как импульсивность, тревога, дефицит внимания, гиперактивность, нарушения ночного сна.

Для оценки эффективности лечения также использовалась шкала Autism Treatment Evaluation Checklist (АТЕС), которая состоит из 4 субшкал: I – речь и коммуникативные функции; II – социальные функции; III – сенсорные и когнитивные функции; IV – физические функции, поведение. Оценивалось количество баллов, набранных по субшкале I (речь и коммуникативные функции) до и после лечения. Оценка эффективности проводилась по следующим критериям:

- a) отсутствие улучшения (увеличение количества баллов по соответствующей шкале менее чем на 20%);
- b) умеренное улучшение (увеличение количества баллов по соответствующей шкале на 20–50%);
- c) значительное улучшение (увеличение количества баллов по соответствующей шкале более чем на 50%).

Клинические результаты проведенного лечения приведены в таблице.

Данные ЭЭГ свидетельствовали об увеличении частоты α -ритма в затылочных отведениях у 78,5% детей и снижении индекса медленной активности дельта- и тета-диапазона в лобно-височных отделах мозга у 82,3% детей.

По результатам динамического наблюдения за детьми основной группы в течение 6 месяцев после окончания курса лечения было

Результаты лечения обследованных детей по субшкале I шкалы АТЕС, абс. (%)

The results of treatment of the examined children according to subscale I of the ATEC scale, abs. (%)

Уровень ОНР	Количество детей со значительным улучшением после курса лечения в разных группах	
	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=34)
I	10 (76,9)	7 (53,8)
II	14 (70,0)	12 (60,5)
III	5 (83,3)	3 (50,0)

установлено, что достигнутая позитивная динамика имела стойкий характер у 89,5% детей. Выраженный эффект в виде продолжающегося улучшения словарного запаса в течение 2–3 месяцев после окончания лечения отмечался у 55,3% детей из основной группы, которые получали медикаментозную терапию с включением препаратов когивис и силента, у детей контрольной группы идентичный эффект наблюдался у 31,6% детей.

В предыдущих исследованиях показано позитивное влияние терапии с включением препаратов когивис и силента на речь, сенсорные и когнитивные функции детей с когнитивной эпилептиформной дезинтеграцией (88,2% пациентов). Также, по данным МР-трактографии, отмечено повышение средних показателей фракционной анизотропии и коэффициента диффузии в передних и задних отделах дугообразного тракта доминантного полушария, правого и левого крючкообразных трактов, а также в колене и валике мозолистого тела ($p < 0,01$). Полученные показатели фракционной анизотропии свидетельствуют об отнесительном увеличении толщины и длины указанных трактов, а также увеличении объема миелиновых оболочек [34].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения речи у детей представляют собой полиэтиологическую группу расстройств, причины возникновения и механизмы развития которых остаются дискуссионными. Известно, что нарушения речи могут развиваться на фоне общей задержки развития, расстройств аутистического спектра, генетических, неврологических и метаболических нарушений. Отдельную группу нозологий представляют собой расстройства спектра эпилепсии – афазии, при которых нарушения речи развиваются на фоне злокачественной эпилептиформной активности в сочетании с эпилептическими припадками или без них.

У детей с нарушениями речевого развития следует включать в состав комплексной терапии препараты нейроадаптогенного действия когивис и силента. Когивис, как препарат стимулирующего действия, содержащий в составе глутамин, назначается в первой половине дня (утром и днем). Препарат особенно показан детям с задержкой развития речи в сочетании с нарушениями моторики, гипотонией, повышенной утомляемостью, дефицитом внимания, снижением памяти или когнитивным дефицитом.

В вечернее время и перед сном терапия дополняется приемом препарата силента, который содержит магний, L-триптофан, а также травяные экстракты с седативным действием. Данный препарат показан

детям с нарушениями речи в сочетании с проявлениями гиперактивности, импульсивности, тревоги, повышенной возбудимости, нарушениями засыпания и сна, наличием парасомний, эмоциональной лабильности, вегетативных нарушений.

Таким образом, совместное назначение препаратов нейрорегуляторного действия силента и когивис имеет позитивное кумулятивное действие благодаря балансу между стимулирующим и седативным действием, у детей с нарушениями речи приводит к улучшению качества их жизни благодаря стойкому улучшению речевого развития, словарного запаса и качества речи, нормализации эмоциональной и поведенческой сферы.

Вклад авторов: Кирилова Л.Г. – выбор темы, дизайн исследования, формирование выводов; Мирошников А.А. – литературный обзор, проведение исследования; Юзва А.А. – редактирование статьи.

Authors' contribution: Kurylova L. – selection of the topic, design of research, writing conclusions; Miroshnykov A. – literary review, research; Yuzva A. – editing the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feldman H.M. (2019) How Young Children Learn Language and Speech. *Pediatrics in review*, no 40 (8), pp. 398–411. Available at: <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0325>.
2. Thiessen E.D., Girard S., Erickson L.C. (2016) Statistical learning and the critical period: how a continuous learning mechanism can give rise to discontinuous learning. *Wiley interdisciplinary reviews. Cognitive science*, no 7 (4), pp. 276–288. Available at: <https://doi.org/10.1002/wcs.1394>.
3. Weisleder A., Fernald A. (2013) Talking to children matters: early language experience strengthens processing and builds vocabulary. *Psychological science*, no 24 (11), pp. 2143–2152. Available at: <https://doi.org/10.1177/0956797613488145>.
4. (2016) Council on Communications and Media. Media and Young Minds. *Pediatrics*, no 138 (5), e20162591. Available at: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2591>.
5. Joanisse M.F., McClelland J.L. (2015) Connectionist perspectives on language learning, representation and processing. *Wiley interdisciplinary reviews. Cognitive science*, no 6 (3), pp. 235–247. Available at: <https://doi.org/10.1002/wcs.1340>.
6. Rosenbaum S., Simon P., Committee on the Evaluation of the Supplemental Security Income (SSI) Disability Program for Children with Speech Disorders and Language Disorders, Board on the Health of Select Populations, Board on Children, Youth, and Families, Institute of Medicine, Division of Behavioral and Social Sciences and Education, & National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016) *Speech and Language Disorders in Children: Implications for the Social Security Administration's Supplemental Security Income Program*. National Academies Press (US).
7. Bobylova M.Yu., Kapustina A.A., Braudo T.A., Abramov M.O., Klepikov N.I., Panfilova E.V. (2017) Motornaya i sensorная alaliya: slozhnosti diagnostiki [Motor and sensory speech delay: diagnostic difficulties]. *Russkij zhurnal detskoj nevrologii*, no 2 (4), pp. 32–42. Available at: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2017-12-4-32-42>.
8. Bishop D.V., Snowling M.J., Thompson P.A., Greenhalgh T., CATALISE consortium (2016) CATALISE: A Multinational and Multidisciplinary Delphi Consensus Study. Identifying Language Impairments in Children. *PLoS one*, no 11 (7), e0158753. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158753>.
9. Bishop D., Snowling M.J., Thompson P.A., Greenhalgh T. and the CATALISE-2 consortium (2017) Phase 2 of CATALISE: a multinational and multidisciplinary Delphi consensus study of problems with language development: Terminology. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, no 58 (10), pp. 1068–1080. Available at: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12721>.
10. Barbu S., Nardy A., Chevrot J.P., Guellai B., Glas L., Juhel J. (2015) Sex Differences in Language Across Early Childhood: Family Socioeconomic Status does not Impact Boys and Girls Equally. *Lemasson A Front Psychol.*, no 6, 1874. DOI=10.3389/fpsyg.2015.01874
11. Hoff E., Core C. (2015) What Clinicians Need to Know about Bilingual Development. *Seminars in speech and language*, no 36 (2), pp. 89–99. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549104>.
12. Oshima-Takane Y., Goodz E., Derevensky J. (1996) Birth Order Effects on Early Language Development: Do Second-born Children Learn from Overheard Speech? *Child Development*, no 67 (2), pp. 621–634. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1996.tb01755.x>.

13. Carvalho A., Lemos S.M., Goulart L.M. (2016) Language development and its relation to social behavior and family and school environments: a systematic review. *CoDAS*, no 28 (4), pp. 470–479. Available at: <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20162015193>.
14. Luyster R.J., Kadlec M.B., Carter A., Tager-Flusberg H. (2008) Language assessment and development in toddlers with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, no 38 (8), pp. 1426–1438. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0510-1>.
15. Morgan A., Fisher S.E., Scheffer I., Hildebrand M. (2016) FOXP2-Related Speech and Language Disorders. *GeneReviews*[®]. University of Washington, Seattle.
16. Lang S., Bartl-Pokorny K.D., Pokorny F.B., Garrido D., Mani N., Fox-Boyer A.V., Zhang D., Marschik P.B. (2019) Canonical Babbling: A Marker for Earlier Identification of Late Detected Developmental Disorders? *Current developmental disorders reports*, no 6 (3), pp. 111–118. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40474-019-00166-w>.
17. Iverson J.M., Hall A.J., Nickel L., Wozniak R.H. (2007) The relationship between reduplicated babble onset and laterality biases in infant rhythmic arm movements. *Brain and language*, no 101 (3), pp. 198–207. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2006.11.004>.
18. Masataka N. (2001) Why early linguistic milestones are delayed in children with Williams syndrome: late onset of hand banging as a possible rate-limiting constraint on the emergence of canonical babbling. *Developmental Science*, no 4, pp. 158–164. Available at: <https://doi.org/10.1111/1467-7687.00161>.
19. Mervis C.B., Velleman S.L. (2011) Children with Williams Syndrome: Language, Cognitive, and Behavioral Characteristics and their Implications for Intervention. *Perspectives on language learning and education*, no 18 (3), pp. 98–107. Available at: <https://doi.org/10.1044/1le18.3.98>.
20. Razak K.A., Dominick K.C., Erickson C.A. (2020) Developmental studies in fragile X syndrome. *Journal of neurodevelopmental disorders*, no 12 (1), p. 13. Available at: <https://doi.org/10.1186/s11689-020-09310-9>.
21. Lewis W.W., Sahin M., Scherrer B., Peters J.M., Suarez R.O., Vogel-Farley V.K., Jeste S.S., Gregas M.C., Prabhu S.P., Nelson C.A. 3rd, Warfield S.K. (2013) Impaired language pathways in tuberous sclerosis complex patients with autism spectrum disorders. *Cerebral cortex*, no 23 (7), pp. 1526–1532. Available at: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs135>.
22. Rowe M.L., Levine S.C., Fisher J.A., Goldin-Meadow S. (2009) Does linguistic input play the same role in language learning for children with and without early brain injury? *Developmental psychology*, no 45 (1), pp. 90–102. Available at: <https://doi.org/10.1037/a0012848>.
23. Carvill G.L., Regan B.M., Yendle S.C., O'Roak B.J., Lozovaya N., Bruneau N., Burnashev N., Khan A., Cook J., Geraghty E., Sadleir L.G., Turner S.J., Tsai M.H., Webster R., Ouvrier R., Damiano J.A., Berkovic S.F., Shendure J., Hildebrand M.S., Szeppetowski P., Mefford H.C. (2013) GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nature genetics*, no 45 (9), pp. 1073–1076. Available at: <https://doi.org/10.1038/ng.2727>.
24. Lemke J.R., Lal D., Reinthaler E.M., Steiner I., Nothnagel M., Alber M., Geider K., Laube B., Schwake M., Finsterwalder K., Franke A., Schilhabel M., Jähn J.A., Muhle H., Boor R., Van Paesschen W., Caraballo R., Fejerman N., Weckhuysen S., De Jonghe P., von Spiczak S. (2013) Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nature genetics*, no 45 (9), pp. 1067–1072. Available at: <https://doi.org/10.1038/ng.2728>.
25. Lesca G., Rudolf G., Bruneau N., Lozovaya N., Labalme A., Boutry-Kryza N., Salmi M., Tsintsadze T., Addis L., Motte J., Wright S., Tsintsadze V., Michel A., Doummar D., Lascelles K., Strug L., Waters P., de Bellescize J., Vrielynck P., de Saint Martin A., Szeppetowski P. (2013) GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nature genetics*, no 45 (9), pp. 1061–1066. Available at: <https://doi.org/10.1038/ng.2726>.
26. Tsai M.H., Vears D.F., Turner S.J., Smith R.L., Berkovic S.F., Sadleir L.G., Scheffer I.E. (2013) Clinical genetic study of the epilepsy – aphasia spectrum. *Epilepsia*, no 54 (2), pp. 280–287. Available at: <https://doi.org/10.1111/epi.12065>.
27. Turner S.J., Morgan A.T., Perez E.R., Scheffer I.E. (2015) New genes for focal epilepsies with speech and language disorders. *Current neurology and neuroscience reports*, no 15 (6), p. 35. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0554-0>.
28. Evtushenko S.K. (2006) Elektricheskiy epilepticheskiy status sna i epilepticheskie encefalopatii u detej (klinika, diagnostika, lechenie) [Electric epileptic status of sleep and epileptic encephalopathy in children (clinical manifestations, diagnostics, treatment)]. *Mezhdunarodnyj neurologicheskij zhurnal*, no 1 (5).
29. Evtushenko S.K. (2012) Destructive and difficult-to-treat epileptic forms and epileptic encephalopathies in children. *Mezhdunarodnyj neurologicheskij zhurnal*, no 6 (52), pp. 15–26.
30. Samanta D., Al Khalili Y. (2021) *Electrical Status Epilepticus In Sleep*, StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553167/>.
31. Caraballo R.H., Veggiotti P., Kaltenmeier M.C., Piazza E., Gamboni B., Lopez Avaria M.F., Noli D., Adi J., Cersosimo R. (2013) Encephalopathy with status epilepticus during sleep or continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: a multicenter, long-term follow-up study of 117 patients. *Epilepsy research*, no 105 (1–2), pp. 164–173. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.02.010>.
32. Sculier C., Tilmant A.S., De Tiège X., Giurgea S., Paquier P., Rudolf G., Lesca G., Van Bogaert P. (2017) Acquired epileptic opercular syndrome related to a heterozygous deleterious substitution in GRIN2A. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*, no 19 (3), pp. 345–350. Available at: <https://doi.org/10.1684/epd.2017.0931>.
33. Gobbi G., Boni A., Filippini M. (2006) The spectrum of idiopathic Rolandic epilepsy syndromes and idiopathic occipital epilepsies: from the benign to the disabling. *Epilepsia*, no 47, suppl. 2, pp. 62–66. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00693.x>.
34. Kirilova L.G. (2021) Kognitivnaya dezintegratsiya kak rasstrojstvo nejrorazvitiya detskogo vozrasta: klassifikatsiya, diagnostika i vozmozhnosti terapii [Cognitive disintegration as a neurodevelopmental disorder of childhood: classification, diagnostics and options of therapy]. *Pediatrics. Vostochnaya Evropa*, no 9 (1), pp. 63–77. doi: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.9.1.006>

Подана/Submitted: 31.08.2021

Принята/Accepted: 20.09.2021

Контакты/Contacts:

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.3.012>
УДК 616.211-036.11-053.2-085.23-036.8:615.322

Косаковский А.Л.¹, Колоскова Е.К.², Билоус Т.М.², Косаковская И.А.¹, Романчук Л.И.², Шух Л.А.³, Жабинец Н.И.³, Герчик В.И.⁴

¹ Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

² Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

³ Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», Киев, Украина

⁴ Черновицкая областная детская клиническая больница, Черновцы, Украина

Kosakovskiy A.¹, Koloskova O.², Bilous T.², Kosakivska I.¹, Romanchuk L.², Shukh L.³, Zhabinets N.³, Gerchik V.⁴

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

³ National Children's Specialized Hospital "OKHMATDYT", Kyiv, Ukraine

⁴ Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine

Применение оригинального продукта на растительной основе Синудафен в лечении детей разного возраста с острым риносинуситом: результаты открытого сравнительного обсервационного исследования*

Application of the Original Plant-Based Product Sinudafen in the Treatment of Children of Different Age with Acute Rhinosinusitis: Results of the Open Comparative Observation Study

Резюме

Введение. Согласно исследованиям различных авторов, острым риносинуситом (ОРС) страдает от 6% до 15% населения планеты. Тактика лечения ОРС зависит от локализации процесса, степени нарушения функционирования соустья околоносовых синусов, фенотипических особенностей течения ОРС, в частности характера воспалительного процесса и наличия осложнений.

Цель. Изучение эффективности применения диетической добавки на растительной основе Синудафен в комплексном лечении больных ОРС детей в возрасте от 3 до 12 лет.

Материалы и методы. Исследование проводилось в рамках утвержденного протокола и информированного согласия родителей на двух клинических базах: лор-отделение Национальной детской специализированной больницы «ОХМАТДЕТ» (г. Киев) и инфекционные отделения ОКНП «Черновицкая областная детская клиническая больница» (г. Черновцы). Под нашим наблюдением находилось 80 пациентов с ОРС в возрасте от 3 до 12 лет. Основную

* На правах рекламы.

группу составили 60 пациентов, получавших в комплексной терапии диетическую добавку на растительной основе Синудафен, а контрольную группу сформировали 20 детей, получавших базисную терапию.

Результаты. Исследователи двух клинических центров независимо друг от друга пришли к выводу, что применение диетической добавки на растительной основе Синудафен в комплексном лечении больных ОРС детей от 3 до 12 лет способствует уменьшению местных (гиперемия и отек слизистой оболочки носа, ринорея, затруднение носового дыхания) и общих (головная боль, общая слабость, повышение температуры тела, слезотечение, чихание) проявлений ОРС в более короткие сроки по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности применения диетической добавки на растительной основе Синудафен в лечении острого риносинусита у детей в возрасте от 3 до 12 лет, что позволяет рекомендовать широкое применение данного лечебного комплекса при острых инфекциях верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: острый риносинусит, дети, лечение, Синудафен.

Abstract

Introduction. According to studies by various authors, acute rhinosinusitis (ARS) affects from 6% to 15% of the world's population. The tactics of ARS treatment depends on the localization of the process, degree of dysfunction of the anastomosis of the paranasal sinuses, phenotypic features of the ARS course, in particular, the nature of the inflammatory process and presence of complications.

Purpose. To study the effectiveness of use of the plant-based dietary supplement Sinudafen in the complex treatment of children with ARS from 3 to 12 years old.

Materials and methods. The study was carried out according to the approved protocol and informed consent of parents at two clinical sites: the ENT department of the National Children's Specialized Hospital "OKHMATDYT" (Kyiv) and the infectious diseases departments of the ONP "Chernivtsi Regional Children's Hospital" (Chernivtsi). We observed 80 patients with ARS at the age from 3 to 12 years. The main group consisted of 60 patients, who received the plant-based dietary supplement Sinudafen, the control group – 20 children receiving basic therapy.

Results. Researchers of the two clinical centers independently concluded that the use of the plant-based dietary supplement Sinudafen in the complex treatment of children with ARS at the age from 3 to 12 years helps to reduce local (hyperemia and edema of the nasal mucosa, rhinorrhea, difficulty in nasal breathing) and general (headache, general weakness, fever, lacrimation, sneezing) manifestations of ARS in a shorter time if compared to the control group.

Conclusion. Thus, the obtained results indicate the efficacy and safety of the plant-based dietary supplement Sinudafen in the treatment of acute rhinosinusitis in children aged from 3 to 12 years, which makes it possible to recommend it for widespread use in acute upper respiratory tract infections.

Keywords: acute rhinosinusitis, children, treatment, Sinudafen.

■ ВВЕДЕНИЕ

Острый риносинусит (ОРС) в настоящее время в научной литературе рассматривается как воспалительное заболевание, поражающее слизистую оболочку носа и околоносовых синусов, которое продолжается до 12 недель. В соответствии с положениями современной редакции клинических руководств EPOS 2020 [1], ОРС следует заподозрить в тех случаях, когда регистрируются два (или более) носовых симптома:

заложенность носа и ринорея (передняя или задняя). При ОРС могут наблюдаться и другие симптомы, в частности: боль/давление в области лица, гипосмия/аносмия. В детском возрасте об ОРС свидетельствует наличие у пациента двух (или более) из следующих симптомов: заложенность носа, ринорея и кашель.

Основной триггерной причиной болезни является острая вирусная инфекция (ОРВИ). Заболевание может проявляться тремя основными клиническими фенотипами:

- 1) вирусный ОРС, или простуда, когда эпизод длится до 10 суток;
- 2) поствирусный ОРС, когда симптомы сохраняются дольше 10 суток или их выраженность нарастает через 5 суток;
- 3) бактериальный ОРС, который определяется наличием трех (или более) из следующих клинико-параклинических маркеров: лихорадка ($\geq 38^\circ\text{C}$), сильная местная боль в области придаточных пазух носа, односторонние симптомы, общее недомогание или повышение сывороточного содержания С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ в гемограмме [1].

Сейчас, согласно EPOS 2020, выделяют еще один подтип ОРС – острый рекуррентный риносинусит, при котором наблюдается 4 (или более) эпизода ОРС в течение одного календарного года с интервалами клинического благополучия без жалоб и симптомов [2]. По мнению некоторых исследователей [3], о подостром риносинусите свидетельствует продолжительность заболевания в пределах от 4 до 12 недель.

По данным исследований различных авторов [4, 5], острым риносинуситом страдает от 6% до 15% населения планеты, а у 0,5–2% пациентов с простудой (острый вирусный риносинусит) выявляют острый бактериальный риносинусит [6].

Основным звеном патогенеза ОРС является нарушение дренирования околоносовых синусов в результате повреждающего влияния патогенов на слизистую оболочку с последующей инфильтрацией, что сопровождается сужением естественного устья околоносовых синусов вплоть до полной обструкции последних [7]. Следствием воспалительного процесса является нарушение эффективности мукоцилиарного клиренса с последующим скоплением в околоносовых синусах воспалительного экссудата.

Таким образом, основным направлением в борьбе с простудой и ОРС является профилактика вирусных инфекций, в первую очередь путем четкого соблюдения гигиенических правил, в частности мытья рук, использования разовых салфеток, изоляции при первых клинических признаках простуды и т. п. В особых эпидемических ситуациях (например, в период пандемии COVID-19) могут потребоваться более строгие рекомендации, в частности социальное дистанцирование, защитная маска для лица и глаз, а также введение карантина в организованных коллективах [8]. Тактика лечения острых риносинуситов зависит от локализации процесса, степени нарушения функционирования соустья, фенотипических особенностей течения синусита, в частности характера воспалительного процесса и наличия осложнений. В зависимости от фенотипа ОРС и в соответствии с различными рекомендациями [1, 3, 9], лечение ОРС может быть представлено следующим образом.

При вирусном ОРС (простуда) рекомендуется преимущественно симптоматическая терапия: спреи морской воды, нестероидные противовоспалительные препараты, назальные деконгестанты, антигистаминные препараты второго поколения в первые 2 дня (при наличии признаков атопии), препараты цинка в течение первых 24 часов от появления симптомов, фитопрепараты, в частности андрографис метельчатый. Не рекомендуется назначение антибиотиков, глюкокортикостероидов, паровых ингаляций, а также препаратов с недоказанной при ОРС клинической эффективностью.

При поствирусном ОРС рекомендуются спреи морской воды, нестероидные противовоспалительные препараты, деконгестанты, фитопрепараты, в частности андрографис метельчатый. Не рекомендуется назначение антибиотиков, системных кортикостероидов, антигистаминных препаратов.

При бактериальном ОРС назначают симптоматическое лечение и антибиотики широкого спектра действия. При выраженном болевом синдроме по показаниям применяют системные кортикостероидные препараты.

Учитывая то, что бактериальный ОРС развивается значительно реже (от 0,5 до 2% случаев), по сравнению с вирусным или поствирусным, совершенствование лечебной тактики именно при данных фенотипах заболевания в детской практике представляется довольно актуальной задачей. В связи с этим особого внимания требуют современные фитопрепараты [10], содержащие в своем составе андрографис метельчатый (*Andrographis paniculata*), который показан при респираторных заболеваниях, в частности при простуде, гриппе и других инфекциях верхних дыхательных путей, кашле и лихорадке [11]. Данный растительный экстракт часто входит в состав фитокомпозиций, например, является компонентом диетической добавки на растительной основе Синудафен.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности применения диетической добавки на растительной основе Синудафен в комплексном лечении больных острым риносинуситом детей в возрасте от 3 до 12 лет.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в рамках утвержденного протокола и информированного согласия родителей на двух клинических базах: лор-отделение Национальной детской специализированной больницы «ОХМАТДЕТ» (г. Киев) и инфекционные отделения ОКНП «Черновицкая областная детская клиническая больница» (г. Черновцы). Под нашим наблюдением находилось 80 пациентов с ОРС в возрасте от 3 до 12 лет. Критериями включения в исследование были:

- возраст пациентов от 3 до 12 лет;
- диагноз «острый вирусный риносинусит»;
- диагноз «острый поствирусный риносинусит»;
- диагноз «острый бактериальный риносинусит»;
- наличие письменного информированного согласия родителей и пациентов старше 11 лет на участие в исследовании и выполнение его требований.

Критерии исключения из исследования следующие:

- возраст пациентов до 3 или старше 12 лет;
- наличие повышенной чувствительности к компонентам продукта Синудафен;
- пациенты с тяжелыми бактериальными инфекциями;
- органические заболевания ротоглотки, в том числе опухоли, гнойно-некротические процессы и т. д.;
- отказ родителей от подписания письменного информированного согласия;
- отказ от четкого соблюдения требований протокола.

Согласно протоколу «Исследование эффективности использования диетической добавки на растительной основе “Синудафен” у детей с острым вирусным риносинуситом, острым поствирусным риносинуситом, острым бактериальным риносинуситом» 60 пациентов (основная группа) в составе комплексного лечения получали данную диетическую добавку на растительной основе в жидкой форме перорально соответственно возрастным дозам, указанным в медицинской инструкции. Суточная доза для детей в возрасте от 3 до 12 лет составляла 5 мл сиропа один раз в сутки. Остальным 20 детям комплексное лечение не предусматривало применение диетической добавки на растительной основе Синудафен, и они сформировали контрольную группу сравнения. Рандомизация и распределение детей на группы осуществлялись с использованием таблицы случайных чисел.

В табл. 1 приведено распределение по полу и возрасту детей, вошедших в исследование в разных центрах.

По возрасту и полу достоверных различий между когортами пациентов в различных исследовательских центрах, а также между основной и контрольной группами не установлено. Вместе с тем отмечены различия по частоте отдельных фенотипов ОРС у детей групп сравнения, поскольку в контрольной группе у пациентов в 100% случаев имел место острый вирусный риносинусит, а в основной группе доля таких

Таблица 1
Общая характеристика детей групп сравнения

Клинические центры / группы	Количество пациентов	Мужской пол (%)	Возраст (лет)
Пациенты с острым риносинуситом (г. Киев)	26	57,7	8,0±0,47
Пациенты с острым риносинуситом (г. Черновцы)	34	47,1	6,6±0,42
Основная группа	60	51,7	7,2±0,33
Контрольная группа	20	60,0	6,8±0,62
Pφ, t		>0,05	>0,05

Table 1
General characteristics of children in the comparison groups

Clinical centers / groups	Number of patients	Male gender (%)	Age (years)
Patients with acute rhinosinusitis (Kyiv)	26	57.7	8.0±0.47
Patients with acute rhinosinusitis (Chernivtsi)	34	47.1	6.6±0.42
Main group	60	51.7	7.2±0.33
Control group	20	60.0	6.8±0.62
Pφ, t		>0.05	>0.05

пациентов составляла 91,7% ($p < 0,05$), а у остальных пациентов отмечались признаки поствирусного синусита (8,3% случаев). Однако данные отличия не влияли на объем терапии и, таким образом, не искажали ее результаты.

Исследование предусматривало сбор паспортных, анамнестических данных, объективное обследование детей при рандомизационном (0 визит) визите, после которого назначался (или не назначался) исследуемый продукт в комплексной терапии ОРС. В дальнейшем повторные клинические обследования проводились во время шести последующих визитов за период 14 суток лечения.

На каждом из последовательных визитов осуществлялась оценка выраженности местных и общих симптомов ОРС с помощью констелляционной балльной шкалы: 0 баллов – отсутствие симптома; 1 балл – умеренная выраженность симптома; 2 – значительная выраженность.

Оценивали следующие клинические симптомы:

- I. Местные проявления ОРС (максимальная сумма 2 балла):
 - гиперемия слизистой оболочки носа;
 - отек слизистой оболочки носа;
 - слизистые выделения в полости носа;
 - гнойные выделения в полости носа;
 - затруднение носового дыхания.
- II. Общие симптомы недомогания (максимальная сумма 2 балла):
 - головная боль;
 - повышение температуры тела;
 - слезотечение;
 - чихание;
 - общая слабость.

Оценка эффективности лечения осуществлялась по таким критериям:

- выздоровление на протяжении 7 суток лечения;
- выздоровление на протяжении 14 суток лечения;
- состояние с улучшением;
- отсутствие улучшения;
- признаки вторичного инфицирования.

Кроме этого, оценивали негативные явления, связанные с лечением, и переносимость лечения на 5-й и 10-й дни лечения. На каждом визите с использованием 10-балльной визуально-аналоговой шкалы родители пациентов самостоятельно оценивали выраженность болевых симптомов.

Полученные результаты исследования анализировались с помощью компьютерных пакетов STATISTICA StatSoft Inc. и Excel XP Windows на персональном компьютере с использованием параметрических и непараметрических методов вычисления. Оценка риска реализации события проводилась с учетом величин относительного (ОР), атрибутивного (АР) рисков и соотношения шансов (СШ), а также их 95% доверительных интервалов. Эффективность проведенного лечения оценивали с учетом снижения (САР) абсолютного риска, снижения относительного риска (СОР) неблагоприятного события с учетом минимального количества больных (МКБ), которых необходимо пролечить для получения одного положительного результата.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследователи двух клинических центров независимо друг от друга пришли к выводу, что уже с I визита после начала лечения отмечались четкие клинические преимущества комплексного лечения больных ОРС детей с применением диетической добавки на растительной основе Синудафен. Так, суммарная балльная оценка местных симптомов на II визите у детей основной группы составила $7,03 \pm 0,21$ балла, а в контрольной группе она достигала $7,65 \pm 0,18$ балла ($p < 0,05$). Среди составляющих данной оценки не случилось статистически достоверного различия, свидетельствующего о преимуществе использования Синудафена, только в оценках выраженности слизистых выделений в полости носа и отека слизистой. В то же время достоверно меньшую тяжесть у представителей основной группы определяли по таким симптомам, как гиперемия и отечность слизистой оболочки носа, а также затруднение носового дыхания, слизистые и гнойные выделения в полости носа. В целом суммарная оценка выраженности местных симптомов ОРС, которая превышала 5 баллов, уже на I визите в основной группе встречалась в 91,7% случаев против 100% наблюдений в группе контроля ($p < 0,05$).

При проведении повторных визитов клиническая эффективность использования диетической добавки на растительной основе Синудафен в комплексном лечении ОРС подтверждалась стабильностью статистически достоверных различий по сумме баллов оценки тяжести местных проявлений воспалительного процесса (табл. 2).

На II визите частота суммарной оценки выше 5 баллов имела место уже у 45,0% пациентов основной группы и все еще определялась у всех

Таблица 2
Сравнительные результаты балльной оценки тяжести местных проявлений острого риносинусита в клинических группах (M±m)

Порядковый номер визита	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=20)	p
I визит	$7,03 \pm 0,21$	$7,65 \pm 0,18$	$< 0,05$
II визит	$4,11 \pm 0,22$	$6,1 \pm 0,16$	$< 0,01$
III визит	$2,33 \pm 0,21$	$4,45 \pm 0,250$	$< 0,01$
IV визит	$0,76 \pm 0,17$	$2,7 \pm 0,16$	$< 0,01$
V визит	$0,02 \pm 0,01$	$1,2 \pm 0,14$	$< 0,01$
Завершающий (VI) визит	0	$0,1 \pm 0,06$	–

Примечание: P – критерий различий Стьюдента.

Table 2
Comparative results of the score of the severity of local manifestations of acute rhinosinusitis in clinical groups (M±m)

The sequence number of the visit	Main group (n=60)	Control group (n=20)	p
I visit	7.03 ± 0.21	7.65 ± 0.18	< 0.05
II visit	4.11 ± 0.22	6.1 ± 0.16	< 0.01
III visit	2.33 ± 0.21	4.45 ± 0.250	< 0.01
IV visit	0.76 ± 0.17	2.7 ± 0.16	< 0.01
V visit	0.02 ± 0.01	1.2 ± 0.14	< 0.01
Final (VI) visit	0	0.1 ± 0.06	–

Note: P – Student's t-test.

представителей группы контроля ($p < 0,01$). На III визите такую сумму баллов тяжести местных проявлений определяли уже у 55,0% пациентов контрольной группы, однако лишь в 5,0% наблюдений в основной клинической группе ($p < 0,05$). В контрольной группе при обследовании детей во время IV визита суммарная оценка, превышающая 3 балла, определялась у 55,0% пациентов, а на V визите – в 5,0% наблюдений. У детей, получавших в составе комплексного лечения Синудафен, указанная сумма баллов оценки тяжести местных проявлений ОРС имела место соответственно в 10,0% случаев во время IV визита ($p < 0,05$), а на V визите клинических признаков ОРС не было обнаружено ни у одного пациента.

Необходимо отметить, что уже на IV визите у детей основной группы, в комплексное лечение которых входил Синудафен, балльная оценка отдельных местных симптомов не превышала 1 балла, что свидетельствовало о значительно более легком течении ОРС.

По сравнению с детьми основной группы, получавшими в комплексной терапии ОРС диетическую добавку на растительной основе Синудафен, у представителей контрольной группы отмечен статистически значимый повышенный клинико-эпидемиологический риск тяжелых местных проявлений ОРС, представленных в виде балльной оценки. Так, риск суммарной оценки более 5 баллов во время I визита у детей контрольной группы составил: СШ=3,0 (95% ДИ: 1,35–6,64); ОР=1,9 (95% ДИ: 1,37–2,17), АР=0,26; а на III визите риск данной оценки симптомов ОРС достигал: СШ=9,0 (95% ДИ: 7,17–50,3), ОР=2,5 (95% ДИ: 1,4–6,0), АР=0,55. Росли шансы суммарной оценки выраженности местных симптомов ОРС более 3 баллов и во время IV визита у пациентов контрольной группы относительно детей, получавших Синудафен: СШ=9,0 (95% ДИ: 4,2–19,1), ОР=2,23 (95% ДИ: 1,3–4,13), АР=0,47.

Продолжительность регистрации местных симптомов острого риносинусита у детей основной группы также была меньше и составляла $5,21 \pm 0,29$ суток против $6,95 \pm 0,26$ суток у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$).

Проведенный в динамике наблюдения анализ выраженности общих клинических симптомов, сопровождающих течение ОРС у детей, показал, что под влиянием дополнения комплексного лечения диетической добавкой на растительной основе Синудафен инфекционно-воспалительный процесс протекал достоверно легче и имел более короткую продолжительность. Так, после начала лечения и получения диетической добавки на растительной основе на рандомизационном визите уже при обследовании на I визите средняя балльная оценка тяжести клинических симптомов составляла в основной группе $5,21 \pm 0,29$ балла, а в контрольной – $6,96 \pm 0,27$ балла ($p < 0,05$). Статистически достоверно у представителей контрольной группы преобладала выраженность общей слабости и лихорадки у больных детей. Не отмечено достоверных различий в оценке выраженности головной боли, чихания и слезотечения. Однако суммарная оценка выраженности общих симптомов ОРС, которая превышала 5 баллов на данном визите, достоверно чаще имела место в контрольной группе (95,0% случаев) по сравнению с основной (56,7% наблюдений, $p < 0,05$), что ассоциировалось

с соответствующими показателями риска данного события: СШ=14,5 (95% ДИ: 5,4–38,8), ОР=6,04 (95% ДИ: 5,1–7,2), АР=0,52.

Во время II визита указанные закономерности сохранялись и свидетельствовали о клинически более легком течении ОРС на фоне применения диетической добавки на растительной основе Синудафен. Так, средняя оценка выраженности лихорадки в основной группе составляла 1,0 балла, а в группе контроля – 1,35±0,11 балла ($p<0,001$), общей слабости – 1,04±0,03 и 1,8±0,09 балла соответственно ($p<0,01$), а суммарная оценка общих симптомов заболевания равнялась 2,28±0,23 и 4,95±0,22 балла в основной и контрольной группах соответственно ($p<0,01$). Суммарная оценка выраженности общих симптомов ОРС, которая превысила 5 баллов, также чаще регистрировалась в контрольной группе пациентов, чем в группе детей, получавших Синудафен (65,0% против 15,0% случаев соответственно, $p<0,05$). Показатели клинико-эпидемиологического риска данного события у пациентов контрольной группы по сравнению с детьми, которые получали Синудафен, были следующими: СШ=10,5 (95% ДИ: 5,3–20,9), ОР=2,8 (95% ДИ: 1,7–4,5), АР=0,53.

Третий (III) визит характеризовался средней суммарной оценкой общих симптомов на уровне 0,55±0,1 в основной группе против 2,85±0,18 балла в контрольной ($p<0,001$), а частота регистрации суммы 3 балла и более составила соответственно 3,3% случаев в основной группе и 70,0% наблюдений в группе контроля ($p<0,001$) с соответствующими показателями клинико-эпидемиологического риска данного события в контрольной группе относительно основной: СШ=68,4 (95% ДИ: 21,1–222), ОР=4,03 (1,4–11,7), АР=0,72.

При обследовании детей на IV визите у 93,3% пациентов основной группы общие симптомы ОРС отсутствовали, в противовес этому в группе контроля данный показатель составил всего 5,0% пациентов ($p<0,001$). Во время V визита симптомов инфекционно-воспалительного процесса в основной группе не отмечалось вообще. В то же время в группе контроля на IV визите имели место единичные симптомы общей слабости, слезотечения и чихания, а на V визите отсутствие общих симптомов регистрировали только у 90,0% детей ($p<0,05$).

Таким образом, исходя из оценки местных и общих симптомов, у больных ОРС детей, получавших в комплексной терапии диетическую добавку на растительной основе Синудафен, наблюдали статистически значимые преимущества относительно тяжести и продолжительности инфекционно-воспалительного процесса по сравнению с представителями контрольной группы пациентов.

Участие в исследовании согласно протоколу завершили все 80 пациентов с ОРС. Выздоровление после 7-го дня лечения отметили 80,0% родителей пациентов основной группы и 83,3% в контрольной группе ($p>0,05$), но пролонгация единичных и слабо выраженных клинических симптомов дольше 7-го дня лечения имела место у 90,0% представителей контрольной группы и только у 6,7% пациентов основной группы ($p<0,001$). Таким образом, по сравнению с детьми, получавшими диетическую добавку на растительной основе Синудафен, у пациентов контрольной группы достоверно возрастали шансы пролонгации симптомов ОРС дольше 7-го дня лечения: СШ=22,8 (95% ДИ: 9,7–53,4), ОР=2,5 (95% ДИ: 1,2–5,3), АР=0,55.

Важным является и то, что, согласно данным проведенного исследования, переносимость комплексного лечения в клинических группах сравнения отличалась. Так, в основной группе на 5-е и 10-е сутки лечения переносимость диетической добавки на растительной основе Синудафен всеми пациентами (100%) оценивалась высоким баллом – как «очень хорошая» (оценка 4 балла).

Субъективная оценка лечения с использованием диетической добавки на растительной основе Синудафен всеми пациентами (и/или родителями детей) была самой высокой (4 балла – «отлично»), в группе контроля такая оценка проведенного лечения имела место лишь в 5,0% случаев ($P < 0,0001$), а в остальных наблюдениях определялась как «очень хорошая» (3 балла). Объясняли такие различия, учитывая результаты самооценки родителями выраженности боли по шкале оценки боли (рис. 1).

На рис. 2 приведены сравнительные результаты оценки выраженности боли родителями больных ОРС детей на протяжении всего периода лечения по визуально-аналоговой шкале.

В завершение, рассматривая пролонгацию длительности лечения ОРС более 7 суток как признак определенной терапевтической неуспешности, снижение клинко-эпидемиологического риска данного события может выступать убедительным критерием успешного лечения. Так, использование в комплексном лечении ОРС у детей диетической добавки на растительной основе Синудафен позволяло снизить абсолютный риск данного события на 83,3%, относительный риск пролонгации воспалительного процесса снизился на 92,6% при МКБ 1,08. Вместе с тем терапия с использованием данного продукта позволяла повысить шансы отсутствия общих симптомов ОРС на IV визите пациента: повышение абсолютного риска данного события составило 83,3%, относительный риск возрастал на 89,3% при среднем минимально необходимом количестве пролеченных 1,12.

Оригинальная диетическая добавка на растительной основе Синудафен – композиция из 6 лекарственных растений, которые в совокупности обладают значительным положительным клиническим эффектом

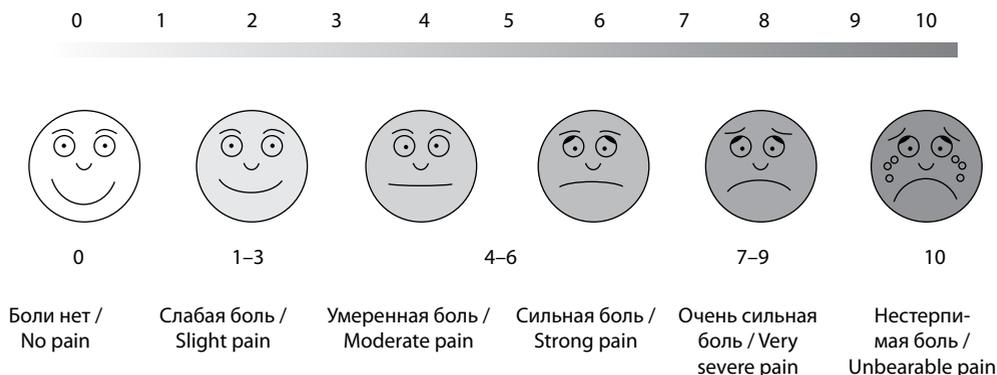


Рис. 1. Визуально-аналоговая шкала оценки выраженности боли

Fig. 1. Visual-analog scale for evaluation of pain

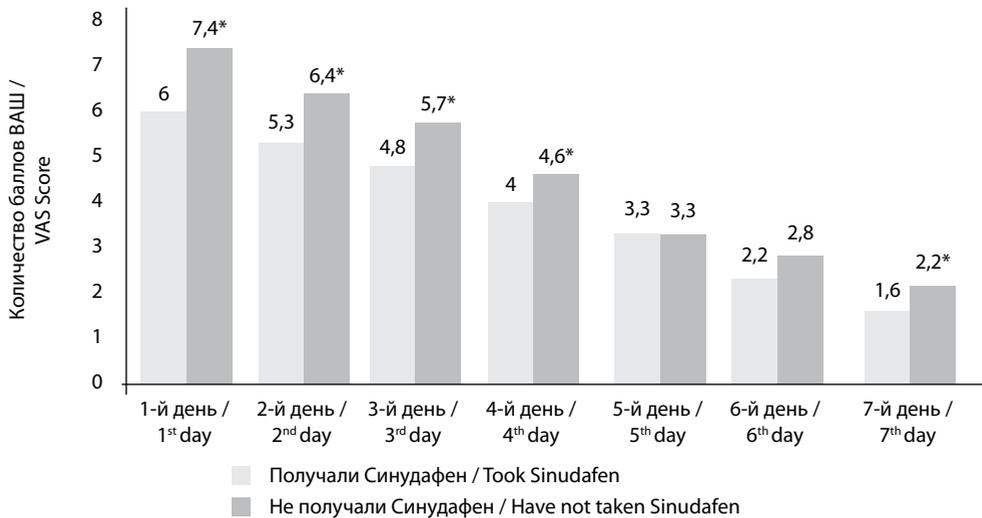


Рис. 2. Самооценка родителями пациентов выраженности боли по визуально-аналоговой шкале

Примечание: * статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

Fig. 2. Assessment of the severity of pain by parents according to visual-analog scale

Note: * statistically significant differences ($p < 0,05$).

в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей. В состав продукта входят экстракты следующих растений: соцветий бузины, плодов ацеролы, цвететий липы, травы вербены, листьев андрографиса метельчатого, цветков коровяка. Данные фитозэкстракты позволяют достичь комплексного клинического эффекта, благодаря совместному благотворному влиянию компонентов, проявляющемуся противовоспалительным, противоотечным, противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим и секретолитическим эффектами. Так, антибактериальным и противовирусным эффектами обладают экстракты андрографиса, бузины и липы; противовоспалительным и противоотечным действием отличаются экстракты коровяка, бузины, липы и вербены; иммуномодулирующие свойства присущи андрографису, ацероле, вербене и бузине, а секретолитическим действием обладают бузина и коровяк.

Использование визуально-аналоговой шкалы боли позволило установить статистически значимое снижение самооценки родителями болевого синдрома во время всего периода лечения Синудафеном, в состав которого, в частности, входит экстракт андрографиса, а оценка эффективности лечения у всех пациентов была наивысшей.

Одним из наиболее изученных в современной научной литературе представляется экстракт андрографиса метельчатого, который доказал свою эффективность в исследованиях *in vitro* [12] и *in vivo* [13] как эффективное растительное средство для симптоматического купирования респираторных симптомов, особенно облегчения симптомов неосложненных инфекций верхних дыхательных путей.

Экстракт листьев андрографиса метельчатого – это новое многообещающее средство с противовирусным, антибактериальным и иммуномодулирующим действием. *Andrographis paniculata* посвящено большое количество научных исследований, в которых на сегодняшний день показано отсутствие серьезных побочных эффектов от его применения. Отдельным пунктом рекомендации по применению данного экстракта обозначены и в EPOS 2020 года, где указывается значительное положительное влияние на симптомы ОВРС экстракта андрографиса метельчатого [1].

В данном исследовании изучали эффективность комплексного растительного продукта, в состав которого входит экстракт андрографиса. Показано, что на протяжении всего периода лечения пациенты, получавшие Синудафен в комплексной терапии острого синусита, демонстрировали более легкое течение инфекционно-воспалительного процесса, учитывая динамику местных и общих его симптомов, что подтверждалось статистически достоверными показателями риска. Применение Синудафена позволило сократить продолжительность клинической манифестации ОРС у детей, поскольку уже на IV визите повышение абсолютного риска отсутствия общих симптомов составило 83,3%, на 89,3% возростал относительный риск при минимально необходимом количестве пролеченных больных 1,12. Данный терапевтический подход при ОРС у детей достоверно уменьшал шансы пролонгации заболевания дольше 7 суток: снижение абсолютного риска данного события составило 83,3%, относительного риска – 92,6% при среднем МКБ 1,08.

Вопросы безопасности применения данного фитοэкстракта освещены в нескольких официальных источниках [14], и в данном исследовании побочных эффектов, связанных с лечением, мы не установили.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности использования диетической добавки на растительной основе Синудафен в лечении острого риносинусита у детей в возрасте от 3 до 12 лет, что позволяет рекомендовать его к широкому применению при острых инфекциях верхних дыхательных путей.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Косаковский А.Л., Колоскова Е.К.; сбор материала – Косаковский А.Л., Колоскова Е.К., Билоус Т.М., Косаковская И.А., Романчук Л.И., Шух Л.А., Жабинец Н.И., Герчик В.И.; написание текста, анализ результатов – Косаковский А.Л., Колоскова Е.К., Билоус Т.М., Косаковская И.А.; редактирование – Косаковский А.Л., Колоскова Е.К.

Authors' contribution: research concept and design – Kosakovskiy A., Koloskova O.; collection of material – Kosakovskiy A., Koloskova O., Bilous T., Kosakivska I., Romanchuk V., Shukh L., Zhabinets N., Gerchik V.; writing the text, analysis of results – Kosakovskiy A., Koloskova O., Bilous T., Kosakivska I.; editing – Kosakovskiy A., Koloskova O.

Конфликт интересов. Исследование проведено при поддержке компании «Фармак» (бесплатное обеспечение пациентов основной группы диетической добавкой на растительной основе Синудафен).

Conflict of interest. The study was carried out with the support of the Farmak company (free provision of patients of the main group with the plant-based dietary supplement Sinudafen).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fokkens W., Lund V., Hopkins H.P., Kern R., Reitsma S. (2020) EPOS2020: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*, 58 (Suppl S29), pp. 1–464.
2. Rosenfeld R.M., Piccirillo J.F., Chandrasekhar S.S. (2015) Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery (United States)*, 152, pp. 1–39.
3. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H., Smith T.L., Alt J.A., Baroody F.M. (2016) International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 6 (Suppl 1), pp. 22–209.
4. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. (2012) European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl*, 23, pp. 1–298.
5. Wang D.Y., Wardani R.S., Singh K., Thanaviratnanich S., Vicente G., Xu G. (2011) A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology*, 49 (3), pp. 264–71.
6. Benninger M.S., Senior B.A. (1997) The development of the rhinosinusitis disability index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 123, pp. 1175–9.
7. Yurochko F. (ed.), Kosakovskiy A. (ed.), Shkorbotun V. (ed.) (2020) *Pediatric rhinology. Teaching method manual*, Lviv: MC, 288 p.
8. Lotfinejad N., Peters A., Pittet D. (2020) Hand hygiene and the novel coronavirus pandemic: the role of healthcare workers. *J Hosp Infect.*, 105 (4), pp. 776–777. doi: 10.1016/j.jhin.2020.03.017
9. Francesca Jaume, Meritxell Valls-Mateus, Joaquim Mullol (2020) Common Cold and Acute Rhinosinusitis: Up-to-Date Management in 2020. *Current Allergy and Asthma Reports*, 20: 28. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00917-5>
10. WHO (2002) *Monographs on selected medicinal plants 2*. Geneva: World Health Organization. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42052/9241545372.pdf?sequence=2>
11. Silveira D., Prieto-Garcia J.M., Boylan F. (2020) COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy? *Front Pharmacol.*, 11: 581840. doi: 10.3389/fphar.2020.581840.
12. Ding Y., Chen L., Wu W., Yang J., Yang Z., Liu S. (2017) Andrographolide inhibits influenza A virus-induced inflammation in a murine model through NF- κ B and JAK-STAT signaling pathway. *Microbes Infect.*, 19 (12), pp. 605–615.
13. Hu X.-Y., Wu R.-H., Logue M., Blondel C., Lai L.Y.W., Stuart B. (2017) Andrographis paniculata (Chuān XīnLián) for symptomatic relief of acute respiratory tract infections in adults and children: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 12, e0181780. doi: 10.1371/journal.pone.0181780.
14. EMA (2014) "Assessment report on *Andrographispaniculata* Nees, folium" in EMA/HMPC/320433/2012 Corr Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). London: European Medicines Agency.

Подана/Submitted: 12.08.2021

Принята/Accepted: 20.09.2021

Контакты/Contacts: alkoss@ukr.net

Крючко Т.А., Ткаченко О.Я., Несина И.Н., Кушнерева Т.В., Кузьменко Н.В., Мельник М.А.
Полтавский государственный медицинский университет, Полтава, Украина

Kryuchko T., Tkachenko O., Nesina I., Kushnerova T., Kuzmenko N., Melnik M.
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Пути оптимизации лечения детей с заболеваниями дыхательных путей и лор-органов*

Ways to Optimize the Treatment of Children with Diseases of the
Respiratory Tract

Резюме

Введение. Острые респираторные заболевания занимают одно из ведущих мест среди инфекционных болезней детского возраста. Сегодня большое количество исследований проводится в направлении усовершенствования методов лечения инфекционной патологии, в частности изучения эффективности и расширения возможностей применения в практической медицине бактериоцинов, основным источником которых являются грамположительные бактерии. Бактериоцины представляют собой антимикробные пептиды, обладающие широким противомикробным спектром действия. В частности, *Streptococcus salivarius* K12 является микроорганизмом, продуцирующим бактериоцины I класса (лантибиотики), способные интенсивно подавлять рост *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, которые являются основными этиологическими факторами респираторных инфекций у детей.

Цель. Изучение эффективности и безопасности применения препарата Бактоблис® (саше) на основе *Streptococcus salivarius* K12 и витамина D₃ в комплексном лечении острых тонзиллитов, риносинуситов, стоматитов и отитов у детей.

Материалы и методы. Проведено открытое нерандомизированное клиническое исследование при участии 55 пациентов в возрасте от 3 до 7 лет с острой респираторной инфекцией верхних дыхательных путей (риносинуситы, тонзиллиты), воспалением слизистой полости рта и среднего уха. В основную группу вошли 35 детей, которые в течение 10 дней в комплексном лечении получали Бактоблис® на основе *Streptococcus salivarius* K12 (SsK12) в форме саше. Группу контроля составили 20 детей, которым назначали стандартную терапию без респираторного пробиотика (SsK12). Оценка эффективности лечения проводилась на основании изучения динамики регресса клинической симптоматики в ходе 10-дневного курсового применения.

Результаты. Полученные результаты четко показывают эффективность комплексного лечения детей основной группы – достоверное улучшение течения острого риносинусита, тонзиллита и стоматита ($p < 0,01$) и более быстрый регресс клинической симптоматики. Полученный

*На правах рекламы.

эффект в виде уменьшения продолжительности заболевания в среднем на 2 дня, скорее всего, реализуется за счет колонизации слизистой ротовой полости и носоглотки штаммом *Streptococcus salivarius* K12 и вытеснения патогенной микрофлоры.

Заключение. Бактоблис® в форме саше способен достоверно уменьшить длительность острой респираторной патологии, а также частоту применения антибактериальных препаратов у данной категории пациентов, что расширяет возможности использования *Streptococcus salivarius* K12 в комплексном лечении заболеваний дыхательных путей и лор-органов у детей в периоде обострения.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, дети, лантибиотики, *Streptococcus salivarius* K12.

Abstract

Introduction. Acute respiratory diseases occupy one of the leading places among infectious diseases of childhood. Today, a large number of studies is carried out in the direction of studying the effectiveness and expanding the possibilities of using probiotics in practical medicine, particularly lantibiotics. In particular, *Streptococcus salivarius* K12 is a microorganism that produces the class I bacteriocins (lantibiotics) that can intensely inhibit the growth of *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* that are significant etiological factors of respiratory infections in children.

Purpose. To study the efficacy and safety of using the drug Bactoblis® (sachet) based on *Streptococcus salivarius* K12 and vitamin D in the complex treatment of acute upper respiratory tract diseases in children.

Materials and methods. An open non-randomized clinical study was conducted with the participation of 55 patients aged from 3 to 7 years with acute respiratory infections of the upper respiratory tract (rhinosinusitis, tonsillitis, stomatitis, otitis media). The main group included 35 children, who received SsK12 in complex treatment for 10 days. The control group consisted of 20 children, who were prescribed the standard therapy without probiotic. The children of the main group, along with the main therapy, received Bactoblis® in the form of sachet based on *Streptococcus salivarius* K12. Evaluation of the effectiveness was carried out on the base of studying the dynamics of regression of clinical symptoms during a 10-day course of use.

Results. The obtained results clearly show the effectiveness of complex treatment of children in the main group, which is characterized by a significant improvement of the course of sinusitis, tonsillitis and stomatitis ($p < 0.01$) and is manifested by a more rapid regression of clinical symptoms. The resulting effect in the form of decrease of duration of the disease by 2 days on average is implemented due to colonization of the oral mucosa and nasopharynx with the *Streptococcus salivarius* K12 strain and displacement of pathogenic microflora.

Conclusion. Bactoblis® in the form of sachet is able to reliably reduce the duration of acute respiratory pathology, as well as the frequency of use of antibacterial drugs in this category of patients, which expands the possibility of using *Streptococcus salivarius* K12 in the complex treatment of diseases of the respiratory tract in children during exacerbation.

Keywords: acute respiratory diseases, children, lantibiotics, *Streptococcus salivarius* K12.

■ ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) занимают одно из ведущих мест среди инфекционных болезней детского возраста, так как их доля составляет более 80% всей детской инфекционной патологии, где

чаще всего возбудителями являются вирусы. Именно поэтому остается чрезвычайно перспективным поиск новых эффективных и безопасных средств для лечения вирусных инфекций и предупреждения необоснованного назначения антибактериальных препаратов детям. Сегодня большое количество исследований проводится в направлении изучения эффективности и расширения возможностей применения в практической медицине бактериоцинов, имеющих огромный потенциал в качестве средств, альтернативных антимикробным препаратам.

Пробиотический штамм *Streptococcus salivarius* K12 (SsK12) является микроорганизмом, продуцирующим бактериоцины I класса (лантибиотики), способные интенсивно подавлять *in vitro* рост бактерий (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), которые являются весомыми этиологическими факторами респираторных инфекций у детей [1, 2]. SsK12 не только проявляет выраженную активность против патогенных микробов, но и имеет высокий профиль безопасности [3, 4]. Во время орального приема он колонизирует полость рта и носоглотки [5] и, конкурируя с патогенной микрофлорой, способен там сохраняться в течение месяца после приема последней дозы [6]. С учетом спектра действия, использование SsK12 демонстрирует положительный эффект в профилактике рекуррентных заболеваний дыхательных путей, слизистой полости рта [1, 7, 8], а также отитов у детей [9]. Актуальными и перспективными являются результаты зарубежных исследований, которые демонстрируют эффективность данного респираторного пробиотика в профилактике вирусных инфекций при условии его длительного применения (в течение 90 дней) [10–13].

Нами также проведены 2 открытых нерандомизированных клинических исследования с участием пациентов детского возраста (от 3 до 10/14 лет) с рекуррентными заболеваниями дыхательных путей, которые принимали Бактоблис® (*Streptococcus salivarius* K12) с целью предупреждения респираторных заболеваний [14, 15]. Полученные результаты продемонстрировали выраженный протективный эффект SsK12 в предупреждении рекуррентных респираторных инфекций разной этиологии, в том числе ассоциированных с бета-гемолитическим стрептококком группы А. Важно отметить отсутствие побочных эффектов даже при длительном использовании препарата, что чрезвычайно важно в педиатрической практике.

Модернизированные технологии и современный уровень биоинформатики открыли новые возможности создания усовершенствованных форм пробиотиков в сочетании с дополнительными иммуноотропными компонентами, которые способны модулировать иммунный ответ, расширяя сферу их применения в отношении различных видов бактерий и вирусов. Ярким примером такого иммунофармацевтического прогресса, благодаря не только активному изучению спектра и механизма действия SsK12, но и исследованиям относительно его резистентности, стало появление Бактоблиса® с витамином D в форме саше. В состав препарата входит пробиотик *Streptococcus salivarius* K12 (не менее 1 млрд КОЕ) и 8 мкг (320 МЕ) витамина D₃.

Сегодня четко доказано, что витамин D₃, кроме его классических эффектов относительно влияния на кальций и костный гомеостаз, играет

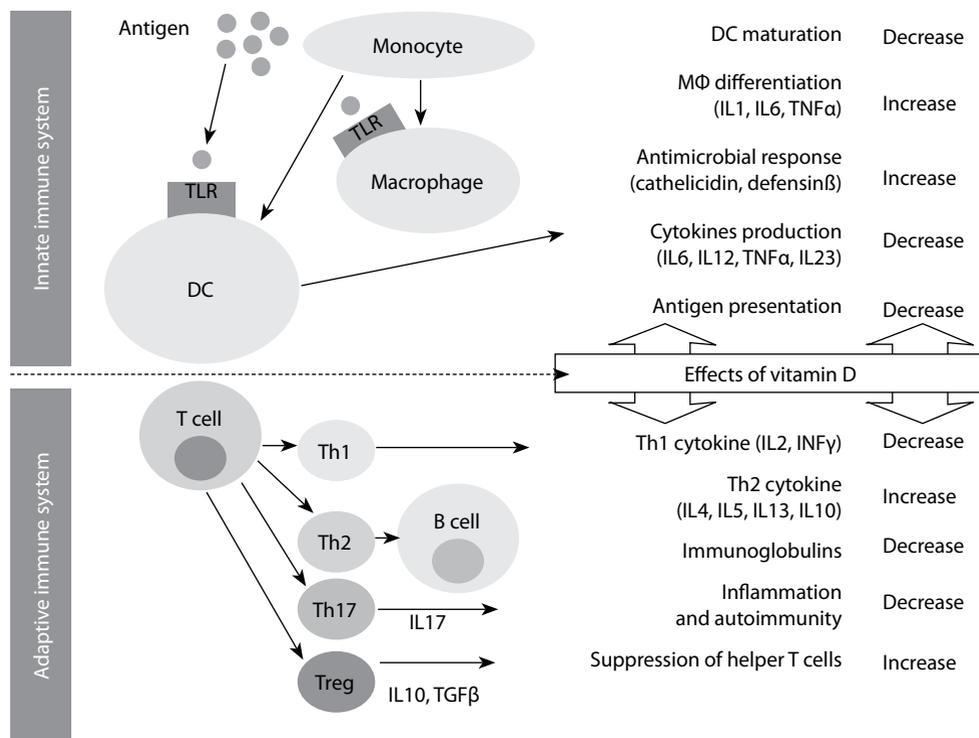


Рис. 1. Схематическое изображение иммунологических эффектов витамина D₃ [16]

Fig. 1. Schematic representation of the immunological effects of vitamin D₃ [16]

важную роль в функционировании организма в целом. Установлено, что низкий уровень обеспечения витамином D₃ ассоциируется с риском развития инфекционных, хронических воспалительных, аллергических, аутоиммунных и других заболеваний. Активные метаболиты витамина D₃ в организме человека имеют ряд плейотропных эффектов. Они играют важную роль в реализации многочисленных физиологических процессов, в частности в ходе защитных неспецифических и адаптивных механизмов, повышая эффективность эрадикации инфекционного возбудителя и определяя характер воспалительного или аутоиммунного процессов (рис. 1).

Учитывая способность *Streptococcus salivarius* K12, как респираторного пробиотика, колонизировать слизистую ротовой полости и носоглотки, конкурируя и вытесняя патогенную микрофлору, а витамина D₃ реализовывать свой неспецифический противовоспалительный эффект, вполне рационально применить данный пробиотический штамм на фоне острого течения респираторных заболеваний у детей. Однако в этом направлении сегодня проводятся лишь единичные исследования, и в основном они касаются изучения эффективности SsK12 в лечении острых тонзиллофарингитов [17].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности и безопасности применения препарата Бактоблис® (саше) на основе *Streptococcus salivarius* K12 и витамина D₃ в комплексном лечении острых тонзиллитов, риносинуситов, стоматитов и отитов у детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое нерандомизированное клиническое исследование при участии 55 пациентов в возрасте от 3 до 7 лет с острой респираторной инфекцией верхних дыхательных путей (риносинуситы, тонзиллиты), воспалением слизистой полости рта и среднего уха. В основную группу вошли 35 детей, которые в течение 10 дней в комплексном лечении получали Бактоблис® на основе *Streptococcus salivarius* K12 (SsK12) в форме саше. Группу контроля составили 20 детей, которым назначали стандартную терапию без респираторного пробиотика (SsK12).

Дети из групп обследования распределились следующим образом (рис. 2).

Из исследования исключались дети с заболеваниями нижних дыхательных путей, врожденной патологией бронхолегочной системы или аномалиями челюстно-лицевой области, иммунодефицитами, тяжелыми соматическими и аутоиммунными заболеваниями, туберкулезом, а также дети, у которых в анамнезе были эпизоды рекуррентного визинга. Всем пациентам проводили общеклиническое исследование и при необходимости в целях оценки локального статуса осмотр оториноларингологом.



Рис. 2. Распределение обследуемых детей

Fig. 2. Distribution of surveyed children

Исследование выполнялось по согласию Комиссии по вопросам этики Коммунального предприятия «Полтавская областная детская клиническая больница Полтавского областного совета» и в соответствии с подписанным родителями информационным согласием.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По полу и возрасту обследованные дети распределились следующим образом: 29 мальчиков (средний возраст $4,9 \pm 1,2$) и 26 девочек (средний возраст $5,1 \pm 1,4$), которые статистически не отличались между собой и были практически однородными (табл. 1).

Среди общего количества детей с острыми респираторными проявлениями наибольшую долю составили дети с острыми риносинуситами – 36,4% от общего количества участников исследования. 2-е место заняли дети с вирусными тонзиллитами (27,3%), 3-е и 4-е разделили между собой пациенты с острыми стоматитами герпетической и кандидозной этиологии (23,6%) и отитами (12,7%). В зависимости от патологии, согласно локальным протоколам лечения, все дети получали общепринятую терапию: жаропонижающие препараты (Paracetamol, Ibuprofen), бензидамина гидрохлорид (Benzydamine), биклотимол (Biclotymol), Тонзипрет® (Tonsipret®), экстракт из корней пеларгонии (Pelargonium sidoides extract EPs 7630), комбинированные ушные капли (Lidocaine/Phenazone). При осложненном течении заболевания назначали антибактериальные препараты (амоксцициллин или азитромицин).

Дети основной группы наряду с указанной терапией получали Бактоблис® на основе Streptococcus salivarius K12 в форме саше. Препарат принимали 1 раз в сутки в вечернее время перед сном по схеме, указанной в инструкции. Оценка эффективности проводилась на основании изучения динамики регресса клинической симптоматики в ходе 10-дневного курсового применения (табл. 2).

Полученные результаты четко показывают эффективность комплексного лечения детей основной группы – достоверное улучшение течения острого риносинусита, тонзиллита и стоматита ($p < 0,01$) и более быстрый регресс клинической симптоматики. Полученный эффект в

Таблица 1
Характеристика детей, включенных в исследование

Table 1
Characteristics of children included in the study

Характеристика	Мальчики	Девочки	Значение P
Общее количество (n=55)	29	26	NP
Возраст (лет)	$4,9 \pm 1,2$	$5,1 \pm 1,4$	NP
Вес при рождении (кг)	$3,3 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,2$	NP
Физиологические роды	21	19	NP
Патологические роды	8	7	NP
Грудное вскармливание	22	21	NP
Искусственное вскармливание	7	5	NP
Европеоидная раса	29	26	NP

Примечание: NP – несущественная разница.

Таблица 2
Эффективность применения Streptococcus salivarius K12 в комплексном лечении

Table 2
The effectiveness of using Streptococcus salivarius K12 in complex treatment

Нозология	Основная группа, n = 35	Контрольная группа, n = 20
	Продолжительность клинической симптоматики (дни)	
Острый риносинусит	5,2±0,64*	6,7±1,23
Острый вирусный тонзиллит	6,8±1,14*	8,9±1,72
Острый стоматит (герпетический, кандидозный)	7,3±1,26*	9,3±1,54
Острый отит	11,8±2,11	12,8±2,23

Примечание: * p<0,05 по сравнению с показателями в контрольной группе детей.

виде уменьшения продолжительности заболевания в среднем на 2 дня в первую очередь реализуется за счет колонизации слизистой ротовой полости и носоглотки штаммом Streptococcus salivarius K12 в ротовой полости и носоглотке, а также вытеснения патогенной микрофлоры. Этот процесс происходит благодаря 2 компонентам: саливарицину А, который оказывает бактериостатическое действие, нарушает синтез мембран бактерий и тормозит их размножение, а также саливарицину Б, который разрушает клеточные стенки чувствительных к нему бактерий и приводит к их гибели, обеспечивая тем самым бактерицидный эффект Streptococcus salivarius K12 [2].

Если анализировать эффективность респираторного пробиотика в ходе острой фазы заболевания, что было целью нашего исследования, то наиболее действенно он реализует свои задачи в ротовой полости, т. е. у детей с вирусными тонзиллитами и стоматитами. Дети с острыми отитами, вошедшие в основную группу, продемонстрировали лишь тенденцию к более быстрому регрессу клинической симптоматики, что, по нашему мнению, обусловлено относительно непродолжительным курсом приема респираторного пробиотика, предусмотренным дизайном исследования. Однако существует немалое количество работ, которые демонстрируют эффективное профилактическое применение Streptococcus salivarius K12 как средства, позволяющего уменьшить частоту рецидивов отитов у детей на 40–71,4% после 2-, 3-месячного курса [18, 19].

Оценивая эффективность лечения, важно проанализировать частоту применения антибактериальных препаратов у обследованных детей, так как именно респираторные заболевания верхних дыхательных путей составляют немалую долю необоснованного их назначения (табл. 3).

Несмотря на участие в исследовании небольшого количества детей, полученные данные наглядно демонстрируют, что у пациентов, получавших Бактоблис®, в 1,5–2 раза реже возникала необходимость применения антибактериальных препаратов. Данный эффект вполне ожидаемый, так как Streptococcus salivarius K12 является одним из самых распространенных прокариотов ротовой полости, о чем свидетельствует база данных микробиома ротовой полости (Human oral microbiome database) [20]. Бактериоцины, вырабатываемые штаммом Streptococcus salivarius

Таблица 3

Частота применения антибактериальных препаратов в ходе исследования

Table 3
Frequency of use of antibacterial drugs during the study

Нозология	Основная группа, n = 35	Контрольная группа, n = 20	Количество детей (n), основная группа/ контроль
	Дети, которые принимали антибиотики, n (%)		
Острый риносинусит	0	1 (12,5%)	12/8
Острый вирусный тонзиллит	3 (30,0%)	3 (60,0%)	10/5
Острый стоматит (герпетический, кандидозный)	2 (25,0%)	2 (40,0%)	8/5
Острый отит	3 (60,0 %)	2 (100,0%)	5/2

K12, угнетают рост *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, которые являются основными возбудителями инфекционных заболеваний дыхательных путей и лор-органов. Следовательно, данный механизм действия препарата обуславливает широкие возможности применения *Streptococcus salivarius* K12 не только для восстановления естественного микробиоценоза ротовой полости и носоглотки, что играет важную роль в защите организма от патогенных и условно патогенных бактерий, но и в комплексном лечении с целью предупреждения необоснованного назначения антибактериальных препаратов и развития антибиотикорезистентности.

Положительные клинические результаты, которые мы наблюдали у детей, получавших пробиотическую терапию вместе с традиционным лечением, по все видимости, обусловлены не только коррекцией нарушений микробиома полости рта, изучавшихся нами в предыдущем исследовании [14], но и активацией компенсаторных возможностей иммунной системы, что уменьшает риск возникновения осложнений, в том числе бактериальных, и ускоряет выздоровление в целом. Конечно, немалая роль в этом процессе отводится витамину D₃, как важному иммуномодулирующему компоненту, входящему в состав исследуемого препарата, так как недостаточный уровень витамина D₃ в организме обуславливает уменьшение созревания дендритных клеток, снижение продукции Th1-цитокинов и антигенной презентации, а также формирование воспаления и аутоиммунного процесса. Его положительное влияние выражается в повышении антимикробного ответа и нормализации соотношения цитокинов-хелперов 1-го и 2-го типов. Под действием витамина D₃ активируется транскрипция пептидов, обладающих широким спектром действия в отношении многих видов бактерий, вирусов и грибов.

Акцентируя внимание на возможности применения Бактоблис® при ОРЗ, важно заметить очевидный его протективный эффект, обусловленный иммунной компетенцией, вытеснением транзиторных высокопатогенных микроорганизмов и восстановлением индигенной микрофлоры в полости рта, что четко показывает способность пробиотика SsK12 модулировать иммунный ответ, реализуя свою противовоспалительную и противовирусную активность [21]. Даже короткий 10-дневный курс лечения позволил зафиксировать вполне прогнозируемый лечебный

эффект, который, как выяснилось в ходе исследования, отражает высокую клиническую эффективность применения препарата. Безусловно, продление срока приема Бактоблис® до 14–20 дней, даже при условии регресса или уже отсутствия симптомов острого заболевания, по нашему мнению, позволит предупредить риск возникновения бактериальных осложнений, особенно среди детей с хроническими очагами инфекции [14]. Учитывая результаты данного клинического исследования, стоит отметить, что вопрос применения антибиотиков в практической деятельности врача-педиатра, детского отоларинголога остается открытым, поскольку их клинико-лабораторная эффективность требует также подтверждения иммунологических механизмов реализации данных клинических эффектов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном контексте можно сделать вывод, что, воздействуя на фикацию и дальнейшее размножение возбудителей на слизистых оболочках, Бактоблис® в форме саше способен достоверно уменьшить длительность острых риносинуситов, тонзиллитов и стоматитов, а также частоту применения антибактериальных препаратов у данной категории пациентов. Полученные в ходе исследования данные очень важны, так как они расширяют возможности применения оральных пробиотиков и дают ответ на один из актуальных вопросов, который мы пытались выяснить, планируя это исследование, – возможность использования *Streptococcus salivarius* K12 в комплексном лечении острых заболеваний дыхательных путей и лор-органов у детей.

Вклад авторов: концепция, дизайн, организация исследования и редактирование – Крючко Т.А.; дизайн исследования, написание текста – Ткаченко О.Я., Кузьменко Н.В.; сбор и обработка материала – Несина И.Н., Кушнерева Т.В., Мельник М.А.

Authors' contribution: concept, design, organization of research and editing – Kryuchko T.; research design, text writing – Tkachenko O., Kuzmenko N.; collection and processing of material - Nesina I., Kushnereva T., Melnik M.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wescombe P.A., Hale J.D., Heng N.C., Tagg J.R. (2012) Developing oral probiotics from *Streptococcus salivarius*. *Future microbiology*, no 7 (12), pp. 1355–1371. doi.org/10.2217/fmb.12.113
2. Di Piero F., Colombo M., Giuliani M.G., Danza M.L., Basile I., Bollani T., Conti A.M., Zanvit A., Rottoli A.S. (2016) Effect of administration of *Streptococcus salivarius* K12 on the occurrence of streptococcal pharyngo-tonsillitis, scarlet fever and acute otitis media in 3 years old children. *European review for medical and pharmacological sciences*, no 20 (21), pp. 4601–4606.
3. Di Piero F., Campana A., Panatta M.L., Antenucci V., De Vincentis G. (2016) The Use of *Streptococcus salivarius* K12 in Attenuating PFAPA Syndrome, a Pilot Study. *Altern Integr Med*, 5:222. doi:10.4172/2327-5162.1000222
4. Gregori G., Righi O., Rizzo P., Boiardi G., Demuru G., Ferzetti A., Galli A., Ghisoni M., Lenzi S., Marengi C., Mura C., Sacchetti R., Suzzani L. (2016) Reduction of group A beta-hemolytic streptococcus pharyngo-tonsillar infections associated with use of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12: a retrospective observational study. *Therapeutics and clinical risk management*, no 12, pp. 87–92. doi:10.2147/TCRM.S96134
5. Di Piero F., Rizzo P., Poggi E., Timitilli A., Bolloli S., Bruno M., Caneva E., Campus R., Giannattasio A. (2018) Use of *Streptococcus salivarius* K12 to reduce the incidence of pharyngo-tonsillitis and acute otitis media in children: a retrospective analysis in not-recurrent pediatric subjects. *Minerva pediatrica*, no 70 (3), pp. 240–245. doi:10.23736/S0026-4946.18.05182-4
6. Di Piero F., Colombo M., Zanvit A., Rottoli A.S. (2016) Positive clinical outcomes derived from using *Streptococcus salivarius* K12 to prevent streptococcal pharyngotonsillitis in children: a pilot investigation. *Drug, healthcare and patient safety*, no 8, pp. 77–81. doi:10.2147/DHPS.S117214

7. Di Pierro F, Adami T, Rapacioli G, Giardini N, Streitberger C. (2013) Clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* in adults. *Expert opinion on biological therapy*, no 13 (3), pp. 339–343. doi:10.1517/14712598.2013.758711
8. Di Pierro F, Donato G, Fomia F, Adami T, Careddu D, Cassandro C, Albera R. (2012) Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* and recurrent acute otitis media. *International journal of general medicine*, no 5, pp. 991–997. doi: 10.2147/IJGM.S38859
9. Di Pierro F, Di Pasquale D, Di Cicco M. (2015) Oral use of *Streptococcus salivarius* K12 in children with secretory otitis media: preliminary results of a pilot, uncontrolled study. *International journal of general medicine*, no 8, pp. 303–308. doi.org/10.2147/IJGM.S92488
10. Di Pierro F, Colombo M, Zanvit A, Rizzo P, & Rottoli A.S. (2014) Use of *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. *Drug, healthcare and patient safety*, no 6, pp. 15–20. doi:10.2147/DHPS.S59665
11. Bertuccioli A, Rocchi M, Morganti I, Vici G, Gervasi M, Amatori S, Sisti D. (2019) *Streptococcus salivarius* K12 in pharyngotonsillitis and acute otitis media – a meta-analysis. *Nutrafoods*, 2:80–88. doi:10.17470/NF-019-0011
12. Di Pierro F. (2019) Assessment of Efficacy of BLIS-Producing Probiotic K12 for the Prevention of Group A *Streptococcus* Pharyngitis: a Short Communication. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 11:332–334. doi.10.1007/s12602-018-9398-7
13. Marini G, Sitzia E, Panatta M.L., De Vincentiis G.C. (2019) Pilot study to explore the prophylactic efficacy of oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngo-tonsillar episodes in pediatric patients. *International journal of general medicine*, no 12, pp. 213–217. doi: 10.2147 / IJGM.S168209
14. Kryuchko T.O., Tkachenko O.Ya. (2017) Possibilities of using lantibiotics in the prevention of recurrent infections of the upper respiratory tract in children. *Child's Health*, 12 (8):13–18. doi: 10.22141/2224-0551.13.7.2018.148915
15. Kryuchko T.O., Tkachenko O.Ya. (2018) Clinical experience of *Streptococcus salivarius* K12 use for the prevention of pharyngotonsillitis and respiratory infections in children. *Child's Health*, 13 (7):629–634. doi: 10.22141/2224-0551.13.7.2018.148915
16. Lang P.O., Samaras D. (2012) Aging Adults and Seasonal Influenza: Does the Vitamin D Status (H)Armthe Body? *Journal of Aging Research*. ID 806198. doi:10.1155/2012/806198
17. Kramarov S.O., Yevtushenko V.V., Seryakova I.Yu., Kaminskaya T.N. (2020) Application of *Streptococcus salivarius* K12 probiotic strain in the treatment of acute tonsillopharyngitis in children. *Actual infectology*, 8 (3–4):29–34. doi:10.22141/2312-413x.8.3-4.2020.212657
18. Di Pierro F, Di Pasquale D, Di Cicco M. (2015) Oral use of *Streptococcus salivarius* K12 in children with secretory otitis media: preliminary results of a pilot, uncontrolled study. *Int J Gen Med.*, 8:303–308. doi: 10.2147/IJGM.S92488
19. Di Pierro F, Rizzo P, Poggi E. (2018) Use of *Streptococcus salivarius* K12 to reduce the incidence of pharyngo-tonsillitis and acute otitis media in children: a retrospective analysis in not recurrent pediatric subjects. *Minerva Pediatr.*, 70:240–245. doi: 10.23736/S0026-4946.18.05182-4
20. Gao L, Xu T, Huang G. (2018) Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein Cell.*, 9:488–500. doi: 10.1007/s13238-018-0548-1
21. Jamali Z, Aminabadi N.A., Samiei M., Sighari Deljavan A, Shokravi M., Shirazi S. (2016) Impact of chlorhexidine pretreatment followed by probiotic *Streptococcus salivarius* Strain K12 on halitosis in children: a randomised controlled clinical trial. *Oral Health Prev Dent.*, 14 (4):305–13. doi: 10.3290/j.ohpd.a36521

Подана/Submitted: 26.07.2021

Принята/Accepted: 20.09.2021

Контакты/Contacts: drkryuchko@gmail.com



Редакция журнала «Педиатрия. Восточная Европа» присоединяется к многочисленным поздравлениям в адрес Натальи Алексеевны в связи с ее юбилеем. Искренне желаем много интересных открытий и положительных эмоций.

КУНДИНА НАТАЛИЯ АЛЕКСЕЕВНА

Кандидат медицинских наук, заслуженный врач Украины, медицинский директор клиники «Верде» (Киев)

- **Как и когда начался Ваш путь в педиатрию?**
- После третьего курса мединститута и после обучения на кафедре патологической анатомии (как ни странно!), руководитель группы Богомолец Екатерина Олеговна – великий Учитель и Человек!
- **Кого Вы считаете своим Учителем в профессии?**
- Профессора Чеботареву Веру Дмитриевну.
- **Какие пункты клятвы Гиппократа наиболее значимы лично для Вас?**
- Вне зависимости от профессиональной специализации, ставить во главу угла сочувствие, уважение к личности пациента.
- **Каким главным качеством, на Ваш взгляд, должен обладать врач?**
- Оказывать медицинскую помощь всем, кто ее требует!
- **Какова сфера Ваших научных интересов?**
- Питание, развитие ребенка, недоношенные дети.
- **Что Вы больше всего цените в своей нынешней работе?**
- Возможность быть свободной, востребованной.
- **Что доставляет Вам наибольшее удовольствие в жизни?**
- Дочь, внуки, новые впечатления и эмоции.

Редакция журнала «Педиатрия. Восточная Европа» поздравляет с юбилеями членов редакционных коллегии и совета: члена-корреспондента НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора **Волосовца Александра Петровича**, доктора медицинских наук, профессора **Кривопуста Сергея Петровича**, доктора медицинских наук, профессора **Абатурова Александра Петровича** и доктора медицинских наук, профессора **Сенаторову Анну Сергеевну**.

Желаем вам душевного равновесия, благодарных учеников и верных последователей. Ваши высокие достижения и преданность своей замечательной работе являются примером для множества начинающих педиатров. Убеждены, что впереди вас ждет еще много личных и научных побед.

Производитель ОАО «Экзон».

Рег. уд. МЗ РБ №19/02/2188 от 21.02.2019 бессрочно

Применяется при **КАШЛЕ**
и простудных
заболеваниях

АЦЕЦЕЗОН



Показания к применению:

Заболевания органов дыхания, сопровождающиеся образованием вязкой, трудноотделяемой мокроты: острый и хронический бронхит, ларингит, синусит, трахеит, грипп, бронхиальная астма и (как дополнительное лечение) муковисцидоз.

Продолжительность курса лечения следует устанавливать индивидуально.

При острых заболеваниях продолжительность курса составляет от 5 до 10 дней.

У пациентов старше 65 лет рекомендуется использовать минимальные эффективные дозы.

Противопоказан при беременности и кормлении грудью.

Имеет противопоказания и нежелательные реакции, перед применением проконсультироваться с врачом.

Изготовитель: ОАО «Экзон»



ОАО «ЭКЗОН»

РЕКЛАМА. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Миллионы детских поп
БЕЗ ОПРЕЛОСТЕЙ
были чисты



Лечение и профилактика опрелостей

РЕКЛАМА. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

НЕТ НИКАКИХ ОГРАНИЧЕНИЙ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МАЗИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: ГП ГРЕНЦАХ ПРОДУКЦИОНС ГМБХ, ГЕРМАНИЯ ДЛЯ БАЙЕР КОНСЬЮМЕР КЭР АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

