

Перелом  
гортани  
2

Алгоритмы  
диагностики  
4

Детки и тучные  
клетки  
6

COVID-19  
на коже  
10

МОБИЛЬНЫЕ  
ТЕХНОЛОГИИ  
ПРОТИВ АСТМЫ

стр. 8

[www.medvedomosti.media/pediatrics/](http://www.medvedomosti.media/pediatrics/)



# ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА  
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Бесплатная подписка на газету <http://abvpress.ru/registration> № 1 (20) 2022



ОТ РЕДАКЦИИ

ГОРИЗОНТЫ НАУКИ



Александр  
Григорьевич  
РУМЯНЦЕВ

Д.м.н., академик РАН, научный руководитель  
ФБГУ «НИИЦ детской гематологии,  
онкологии и иммунологии имени Дмитрия  
Рогачева»

## Уважаемые коллеги!

Современное развитие генетических, молекулярных и информационных технологий привело к бурному прогрессу персонализированной медицины. Именно она вывела здравоохранение на новый виток, предоставив возможность создания новых методов на основе генетической расшифровки причин хронических инфекций, аутоиммунных, аутовоспалительных, аллергических и онкологических заболеваний, выделения новых биомаркеров, формирования фармакогенетики и фармакогеномики, технологий редактирования генома, развития индустрии таргетных препаратов, геной и клеточной терапии, модификации микробиоты, нутритивной геномики.

Определение молекулярных причин большинства заболеваний, которые рассматриваются сегодня как идиопатические, вызвало революционные изменения в педиатрии и медицине в целом. Более 450 расшифрованных врожденных ошибок иммунитета, введенных в качестве нозологических форм в МКБ-11, на которую мы переходим с января 2022 г., потребовали организации их неонатального скрининга и, главное, новой идеологии профилактики этой патологии и лечения детей из группы риска в доклинической стадии, а также создания новых технологий предупреждения генообусловленных заболеваний.

Автоматизация, роботизация и цифровизация, разработка систем поддержки, принятия решений, предиктивная аналитика приведут к серьезной трансформации врачебных функций. В первую очередь это коснется онкологии, нейронаук и контроля инфекций. Но полигоном для этих процессов, безусловно, будет педиатрия, являющаяся клиническим выражением биологии развития, основой которой станут полногеномное секвенирование и генотипирование новорожденных.

## 7П-педиатрия — новое направление медицины

Сегодня четко наметился переход к персонализированной, прогностической, профилактической и партисипативной медицине (4П-медицина, P4-Medicine) и внедрению принципиально нового направления в ней — 7П-педиатрии.

Формирование нового подхода обусловлено достижениями фундаментальной науки (полным секвенированием генома человека), развитием информационно-коммуникационных технологий (ИКТ) в связи с широким использованием сети Интернет и инструментов визуализации — компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, а также разработкой и интеграцией концептуально новых инженерно-физических решений (сложных систем и нейросетей). Термин «4П-медицина» принадлежит Дэвиду Галасу и Лерою Худу из Института системной биологии Сизгта (США). 4П-медицина является персонализированной (основанной на генетической информации конкретного человека); прогностической (определяющей индивидуальный риск развития той или иной болезни); профилактической (разрабатывающей меры предупреждения выявленных рисков); партисипативной (большинство профилактических вмешательств требуют

прерывность/постоянство процесса медицинского наблюдения. Patient-centered — пациентоцентричная, или пациентоориентированная. Purpose-Driven — целенаправленная. Psychological support — с психологическим сопровождением пациента. Platform — формирующая глобальную сеть обмена знаниями и данными, а также интеграцию телемедицинской информации в цифровую платформу-приложение. Трансляционная 7П-медицина предполагает имплементацию новых образовательных, в том числе междисциплинарных, программ и трансферт высокотехнологичных разработок в медицинское образование. Подобное трансдисциплинарное научно-образовательное пространство по подготовке специалистов здравоохранения сформировано, например, на базе Казанского федерального университета. Особое место в новой формирующейся модели здравоохранения занимает педиатрия, перед которой стоит стратегическая цель — проанализировать

В новом направлении медицины — 7П-педиатрии — результаты, основанные на фундаментальных данных и представлениях нейронаук о прогрессивном развитии, транслированы в клиническую практику

участия — партисипации пациента и его родителей/законных представителей, что уводит нас от практики медицинского патернализма). Трансформация 4П-здравоохранения в прецизионную 5П-медицину требует организационных, методологических и технологических изменений для высокодинамичного, адаптированного и одновременно персонализированного подхода — в любом месте и в любое время. Реализация этой глобальной трансформации получила шанс благодаря расширению возможностей ИКТ. Но эволюция на этом не завершается, а ведет к трансформации 5П-медицины в NP-медицину, подразумевающую бесконечность включения новых компонентов, — тех самых «П», которые постоянно приобретают все новые значения. Pertinent — пертинентная, т.е. наиболее подходящая, релевантная, основанная на доказательствах. Persistent — предполагающая не-

все аспекты здоровья (соматического, нервно-психического, эмоционального и психосоциального) в процессе роста и развития ребенка — от зачатия и рождения до юношеского возраста/взрослого состояния. Причем акцент делается не только и не столько на обсуждении парадигмы программирования здоровья с детских лет и до глубокой старости (здоровое долголетие), сколько на определении «окна программирования» для целенаправленного воздействия в этот период.

Решение проблемы охраны здоровья детей — стратегический фактор достижения оптимальных показателей младенческой и детской заболеваемости, инвалидности и смертности, успехов в борьбе с инфекционными и онкологическими заболеваниями, обеспечения социокультурных и образовательных потребностей детей и подростков с острыми и хроническими, в том



Лейла  
Сеймуровна  
НАМАЗОВА-БАРАНОВА

Д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «ЦКБ РАН», главный внештатный детский специалист по профилактической медицине МЗ РФ, президент Союза педиатров России



Александр  
Александрович  
БАРАНОВ

Д.м.н., профессор, академик РАН, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «ЦКБ РАН», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», главный внештатный специалист педиатр МЗ РФ, почетный президент Союза педиатров России

числе жизнеугрожающими, состояниями, необходимым для формирования общественной политики, научно-технического прогресса, развития профилактических и здоровьесберегающих технологий, спортивной медицины. В новом направлении медицины — 7П-педиатрии — результаты научной работы, основанные на фундаментальных данных и представлениях нейронаук о прогрессивном развитии и современной методологии образовательного сопровождения всего медицинского процесса, транслированы в клиническую практику. Они не только охватывают профилактику, диагностику, лечение и реабилитацию, но и сосредоточены на программировании здорового развития и формировании оптимальной траектории когнитивно-поведенческого фенотипа растущего поколения России — основы сохранения здоровья и достижения здорового долголетия российского народа.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

# Перелом гортани у подростка

*Гортань — один из жизненно важных органов, находящийся на пересечении дыхательного и пищеварительного трактов, а также обеспечивающий звуковоспроизведение, необходимое для вербального общения и идентификации. Хотя ее травмы и редки, но выявлять их тем более необходимо.*



Ирина  
Валерьевна  
ЗЕЛЕНКОВА

Зав. дневным стационаром оториноларингологического и сурдологического профиля, с.н.с. НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «ЦКБ РАН», оториноларинголог



Анастасия  
Михайловна  
ФИЛИМОНОВА

К.м.н., зав. рентгенодиагностическим отделением КДЦ ФГБНУ «ЦКБ РАН», рентгенолог



Светлана  
Геннадьевна  
ГУБАНОВА

К.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «ЦКБ РАН», оториноларинголог

Гортань — полое воздухоносное образование, состоящее из хрящевого каркаса, у взрослых располагается на уровне IV–VI шейных позвонков. С помощью связок и мышца подвешена к подъязычной кости. Ее строение и фиксация к другим мышцам, идущим к лопатке, грудине и шиловидному отростку, обеспечивают подвижность гортани, а при травмах и определенный уровень амортизации. Окостенение хрящей гортани происходит примерно в 20 лет. Травма гортани у взрослых встречается редко (1 на 30 000 обращений за медицинской помощью), а самые частые ее причины — автомобильная

авария, спортивная травма, драка, падение поверхностью шеи на тупой твердый предмет, повешение и физическое насилие. Повреждение возникает при значительной силе удара, нанесенного с высокой скоростью. До 80–90 % травм, переломов, вывихов и отрывов гортани развиваются в результате травмы тупым предметом на высокой скорости. Частота переломов хрящей гортани колеблется от 0 до 67 % случаев, причем такое повреждение может возникнуть и по нетравматическим причинам (баротравма). По закону Бернулли в узком месте скорость потока воздуха увеличивается. При сильном выдохе (чихании и кашле, синхронизированными с внезапным и сильным закрытием голосовой щели) под голосовыми складками создается высокое внутрипросветное давление. Оно может вызывать гематому голосовых складок, а иногда и перелом хрящей гортани.

Средний возраст пациентов с травмой гортани — от 34 до 37 лет (в диапазоне от 14 до 84 лет). Чаще всего встречается перелом щитовидного хряща. Летальность составляет примерно 1 % и зависит от тяжести травмы. Перелом перстневидного хряща (в виде сплошного кольца, окружность которого может блокироваться возникшей гематомой) способен привести к смерти у многих пациентов из-за обструкции дыхательных путей. Опасен также отек мягких тканей, нарастающий в течение 6 часов.

Травмы гортани у детей случаются крайне редко по сравнению со взрослыми, что объясняется анатомическими и поведенческими особенностями. Гортань ребенка находится на уровне IV шейного позвонка и защищена нижней челюстью. Хрящ относительно эластичный, нет и окостенения, поэтому вероятность перелома мала. Область гортани — одна из рефлексогенных зон. Особенно важна синокаротидная зона, топографически проецирующаяся в сонном треугольнике шеи, где располагаются сонная артерия, блуждающий нерв

и внутренняя яремная вена. При травме гортани, даже если не выявляются признаки ее повреждения, возникает шок, который может привести к рефлекторной остановке дыхания, сердечной деятельности, кратковременной потере сознания и даже летальному исходу. Аналогичный шокогенный механизм имеется и у солитарного рефлекса. Травмы гортани бывают открытые и закрытые. Первые дают высокий процент летальности из-за асфиксии и массивного кровотечения при ранении крупных сосудов шеи. Тяжесть состояния при закрытой травме гортани определяется прежде всего нарушениями дыхания. Ее характерные признаки — дисфония/афония (охриплость/отсутствие голоса), дисфагия (нарушение глотания), одинофагия (боль при глотании).

## ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ

Пациент С., 16 лет 7 месяцев, обратился в нашу клинику с жалобами на боль при глотании и охриплость. Из анамнеза: утром в день обращения, играя с 5-летним братом, получил случайный удар ногой в шею, после чего возникли боль при глотании и охриплость. При осмотре оториноларингологом отмечаются незначительная болезненность при тракции гортани и глотании, афония. При осмотре ушей, глотки и носа патологии не выявлено.

Проведена диагностическая фибронозофаринголарингоскопия. При осмотре гортани острых воспалительных изменений не выявлено: она симметрична, слизистая оболочка розовая, чистая, надгортанник по средней линии, валекулы и грушевидные синусы свободны, черпаловидные хрящи подвижны с обеих сторон, голосовые складки серые, блестящие, при фонации несмыкание в задних отделах. Видимая часть трахеи не изменена.

Учитывая травму гортани в анамнезе, а также афонию при отсутствии островоспалительных изменений, пациенту с диагнозом «Закрытая травма гортани» было

показано проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов шеи. Лучевые исследования подтвердили перелом правой пластинки щитовидного хряща в переднем отделе, наличие гематомы по внутренней поверхности правой пластинки щитовидного хряща, асимметрию голосовых складок. Пациент с диагнозом «Закрытая травма гортани. Перелом правой пластинки щитовидного хряща. Гематома внутренней поверхности правой пластинки щитовидного хряща» госпитализирован в ЛОР-отделение с круглосуточным наблюдением, где проводилась системная антибактериальная (цефтриаксон 1 г + 0,9 % NaCl 20 мл внутривенно 2 раза в день № 5) и кортикостероидная терапия (дексаметазон по схеме 16 мг — 16 мг — 12 мг — 12 мг — 8 мг — 8 мг внутривенно 1 раз в день). На следующие сутки после травмы проведена ларингоскопия: вход в гортань свободный, слизистая оболочка розовая, правая голосовая складка красно-синего цвета, отечна. Смыкание при фонации неполное. На 2-й день после травмы проведена также КТ органов шеи, подтвержден диагноз «Перелом правой пластинки щитовидного хряща с гематомой объемом около 3,5 мл». Выписан на 8-й день со значительным улучшением. Дисфония сохранялась в течение трех недель, в дальнейшем голосовая функция восстановилась полностью. Хотя травмы гортани у детей и редки, последствия могут оказаться такими же серьезными, как у взрослых. Пациенты с травмой шеи с дисфонией и/или дисфагией и/или одинофагией даже при отсутствии признаков нарушения дыхания должны быть госпитализированы в круглосуточный стационар для наблюдения не менее 24 часов из-за опасности нарастания нарушения дыхания, обусловленного отеком мягких тканей или гематомой. 📌

Список литературы находится в редакции

## ТАЙНЫЕ СВЯЗИ

# Ось «КИШЕЧНИК — МОЗГ»

*Двунаправленные взаимодействия между кишечником и головным мозгом осуществляются посредством нервной, эндокринной и иммунной систем, а также неспецифического природного иммунитета.*

Кишечная микробиота принимает активное участие в функционировании данной оси, не только оказывая влияние на кишечные функции, но и стимулируя развитие центральной нервной системы, особенно в перинатальном периоде. Взаимодействуя с высшими нервными центрами, кишечная микробиота может приводить как к положительным влияниям, так и к когнитивным или психическим нарушениям. В то же время центральная

и периферическая нервная система способна влиять на правильное функционирование всего пищеварительного тракта. Ученые знали о связи между нервной системой и кишечником уже несколько веков назад. Доказано, что эмоциональное состояние человека может непосредственно влиять на функцию кишечника, но существует и обратная связь — правильная работа желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сбалансированная

кишечная микрофлора способны воздействовать на нервную систему. Есть несколько тому примеров: открытия великого русского физиолога академика Ивана Петровича Павлова в области физиологии пищеварения, изучение в начале XX века микробиоты и функции кишечника отечественным физиологом Ильей Ильичом Мечниковым, исследования американского врача Уильяма Бомонта, военного хирурга и отца гастрофизиологии.

В основе формирования связей кишечного мозга лежат нейронные, эндокринные и иммунные механизмы, связанные друг с другом на различных уровнях (всего организма, системном, тканевом, клеточном, молекулярном). В этом процессе участвуют блуждающие, крестцовые, чревные нервы, ядро одиночного пути, гипоталамус, таламус и корковые отделы головного мозга.

Продолжение на стр. 7 ▶

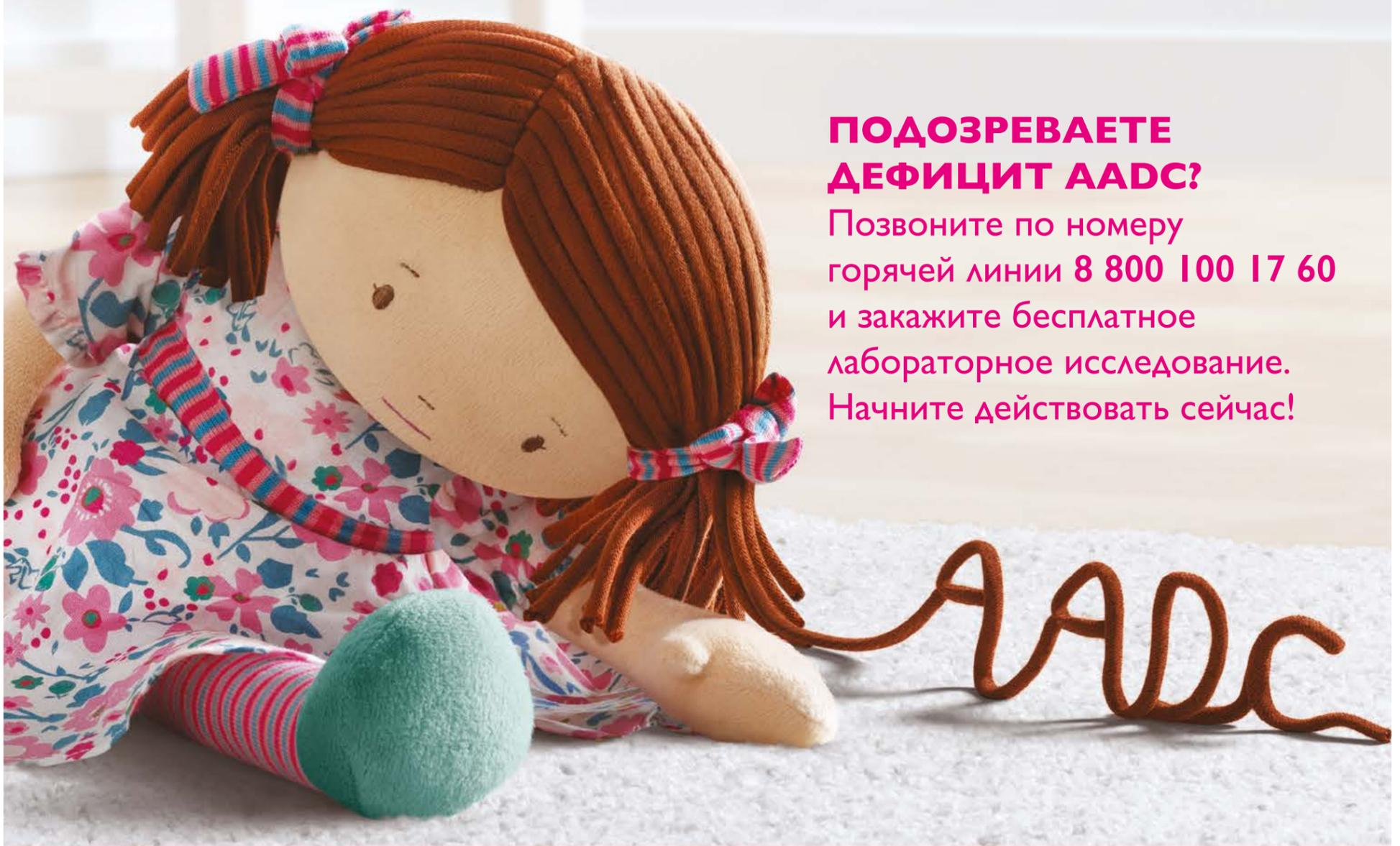
# МОЖЕТ ЛИ ЭТО БЫТЬ ДЕФИЦИТ ААДС?

## Важно выяснить причину снижения мышечного тонуса у ребенка

Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (дефицит ААДС) – тяжелейшее ауtosомно-рецессивное заболевание центральной нервной системы.

Чаще всего ААДС проявляется следующими симптомами<sup>1-3</sup>:

- › Снижение мышечного тонуса
- › Двигательные нарушения
- › Задержка развития
- › Окулогирные кризы



### ПОДОЗРЕВАЕТЕ ДЕФИЦИТ ААДС?

Позвоните по номеру горячей линии 8 800 100 17 60 и закажите бесплатное лабораторное исследование. Начните действовать сейчас!



**Список литературы:** 1. Manegold C, Hoffmann GF, Degen I, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, drug therapy and follow-up. J Inher Metab Dis. 2009;32(3):371-380. 2. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):12. doi: 10.1186/s13023-016-0522-z. 3. Brun L, Ngu LH, Keng WT, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Neurology. 2010;75(1):64-71.

Логотип РТС является товарным знаком компании «ПиТиСи Терапьютикс» (PTC Therapeutics).

© «ПиТиСи Терапьютикс», 2021. Все права защищены. RU-CORP-0210 | 08/21

Материал предназначен только для специалистов здравоохранения.

Бесплатный телефон службы медицинской информации PTC Therapeutics: 8 800 551 03 97 Эл. почта: medinfo@ptcbio.com

ООО «ПиТиСи Терапьютикс», 123112, Москва, Пресненская набережная, 12, этаж 46, оф. 1

## ШКОЛА АЛЛЕРГОЛОГА



Юлия  
Григорьевна  
ЛЕВИНА

К.м.н., зав. отделом клинической иммунологии и аллергологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «ЦКБ РАН», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, аллерголог-иммунолог



Анна  
Александровна  
АЛЕКСЕЕВА

К.м.н., зам. руководителя КДЦ для детей, зав. многопрофильным педиатрическим дневным стационаром НИИ педиатрии и охраны здоровья ФГБНУ «ЦКБ РАН», ведущий научный сотрудник, аллерголог-иммунолог, педиатр



Константин  
Станиславович  
ВОЛКОВ

К.м.н., старший научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «ЦКБ РАН», аллерголог-иммунолог

## НЮАНСЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностический процесс для детей должен быть максимально щадящим и экономически оптимальным. Учитывая высокую стоимость обследования, чрезвычайно важна разработка оптимального алгоритма с использованием минимума аллерготестов для количественной оценки уровня сенсибилизации ребенка при первичной диагностике. Профили сенсибилизации к аллергенам могут различаться в зависимости от географии проживания пациентов, поэтому алгоритмы диагностики должны учитывать региональные особенности, в том числе для проживающих в московской агломерации.

Для оптимизации диагностического процесса при аллергических заболеваниях (АЗ) необходимо на основании жалоб и тщательно собранного анамнеза заподозрить причинно-значимые аллергены и определить сенсибилизацию к ним. Для этого проводят кожное тестирование с экстрактами аллергенов или определяют специфические IgE-антитела (sIgE) к аллергенам в сыворотке крови. При наличии показаний и недостаточной информативности других видов диагностики выполняют молекулярную компонент-разделенную аллергодиагностику. Золотым стандартом аллергодиагностики, выявляющей аллерген-специфические антитела IgE в сыворотке крови у детей, считается технология ImmunoCAP, доказавшая свою точность и стабильность результатов в независимых исследованиях.

## ПЫЛЬЦА РАСТЕНИЙ

Для уменьшения числа аллерготестов при первичной диагностике, с учетом гомологичности и перекрестной IgE-реактивности между растениями внутри групп, можно определять sIgE-антитела только к репрезентативным аллергенам.

Для формирования пыльцевой сенсибилизации в средней полосе России весной наиболее значимы аллергены пыльцы

# Алгоритмы аллергодиагностики у детей

Уже несколько десятилетий в мире растет распространенность различных нозологических форм аллергии (бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз), в том числе у детей. Раннее выявление сенсибилизирующего агента крайне важно в педиатрической практике для подбора адекватного лечения, уточнения показаний к аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) и предотвращения развития множественной сенсибилизации.

деревьев порядка «Букоцветные» (Fagales) — ольха, лещина, граб, береза. Пыльца последней — основной источник аллергенов в группе гомологичных деревьев семейства «Березовые» (Betulaceae), учитывая сходство структуры аллергенных белков. Во всех вышеперечисленных деревьях представлен гомологичный мажорный аллерген Bet v1, а также гомологичный минорный профиллин Bet v2. Клинические исследования свидетельствуют об эффективности АСИТ аллергеном пыльцы березы не только у пациентов, сенсибилизированных к ее пыльце, но также и к пыльце других букоцветных деревьев.

Наиболее значительную роль в формировании пыльцевой сенсибилизации в средней полосе России в июне — июле играет пыльца злаковых трав подсемейства «Мятликовые» (Pooideae) (тимофеевка луговая, ежа сборная, овсяница луговая, лисохвост луговой, мятлик луговой, кострец безостый). В этом подсемействе можно выделить аллергены тимофеевки луговой (*Phleum pratense*), экстракты и отдельные

компоненты которой (Phl. р. 1, 2, 5, 6) широко используются в *in vitro*- и *in vivo*-диагностике аллергии на пыльцу злаковых трав и для АСИТ. Чаще всего сенсибилизация в средней полосе России с середины июля по август формируется к пыльце сорных трав, например полыни основному репрезентативному аллергену данной группы).

## СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Для идентификации распространенности различных профилей сенсибилизации и разработки оптимального алгоритма аллергодиагностики с учетом региональных особенностей в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН было проведено наблюдательное поперечное исследование 153 детей в возрасте от 1 года до 17 лет 11 месяцев, проживающих в московской агломерации. В рамках комплексного обследования сенсибилизация определялась с применением золотого стандарта аллергодиагностики — метода ImmunoCAP (компания Phadia, Швеция), а также по результатам кожного тестирования.

Среди обследованных преобладали мальчики (57 %). Средний возраст пациентов составил  $9 \pm 3,4$  года. У всех детей отмечались какие-либо проявления атопии в анамнезе и/или отягощенная наследственность по аллергии. Дети предъявляли жалобы на проявления риноконъюнктивального синдрома в весенне-летний период (39,9 %), затруднение носового дыхания и другие симптомы круглогодичного ринита (39,2 %), кашель и затрудненное дыхание (30,7 %), кожные высыпания (31,4 %). У 11,1 % пациентов жалоб не было. У большинства детей (74,5 %) обнаружилась отягощенная наследственность по АЗ, чаще по материнской линии (43 % случаев). У каждого второго ребенка на первом году жизни отмечались проявления атопического дерматита или пищевой аллергии. Почти у каждого третьего имелись домашние животные — чаще кошки (42 %), несколько реже собаки (38 %), еще реже те и другие (12 % пациентов).

Из 153 детей у 97 (63,4 %) обнаружена сенсибилизация к тем или иным аллергенам по результатам кожного тестирования и/или определения sIgE. При исследовании уровня общего IgE в крови (у 149 человек) у 69 детей (46,3 %) отмечалось его повышение. Из 69 пациентов с повышенным уровнем IgE (средний уровень — 551 [min 66, max 1980] МЕ/мл) у 59 (85,5 %), то есть в подавляющем большинстве случаев, была выявлена сенсибилизация к тем или иным аллергенам.

У 80 детей (53,7 %) уровень общего IgE оказался в норме. Важно отметить, что у 34 (42,5 %) из этих 80 человек также была выявлена сенсибилизация к различным аллергенам, причем у 85,3 % из них — к трем и более. Среди детей с выявленной сенсибилизацией чаще всего (до 85 %) определялась повышенная чувствительность к пыльцевым аллергенам (1–6-й класс). Высокая, очень высокая и предельно высокая концентрации sIgE (4–6-й класс) чаще отмечались к пыльце букоцветных деревьев (береза и ольха). При анализе сенсибилизации к аллергенам злаковых трав преимущественно обнаруживались средняя и умеренно высокая концентрации sIgE (2–3-й класс). При анализе сенсибилизации к аллергенам сорных трав, как правило, выявлялись низкая, средняя и умеренно высокая концентрации sIgE (1–3-й класс).

Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам перхоти кошки и собаки имела в 19 и 13 % случаев соответственно. При повышенной чувствительности к перхоти кошки чаще выявлялась умеренно высокая концентрация sIgE (3-й класс), собаки — средняя (2-й класс).

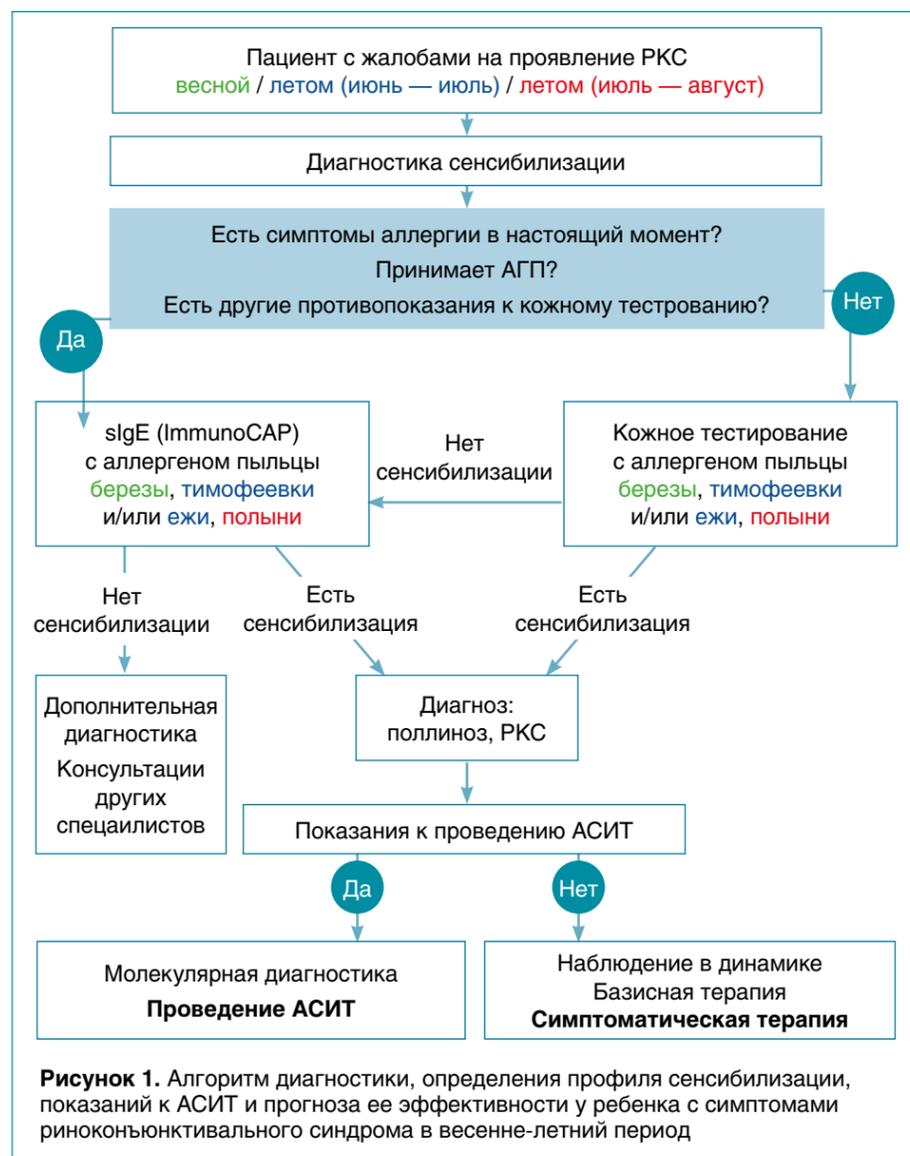


Рисунок 1. Алгоритм диагностики, определения профиля сенсибилизации, показаний к АСИТ и прогноза ее эффективности у ребенка с симптомами риноконъюнктивального синдрома в весенне-летний период

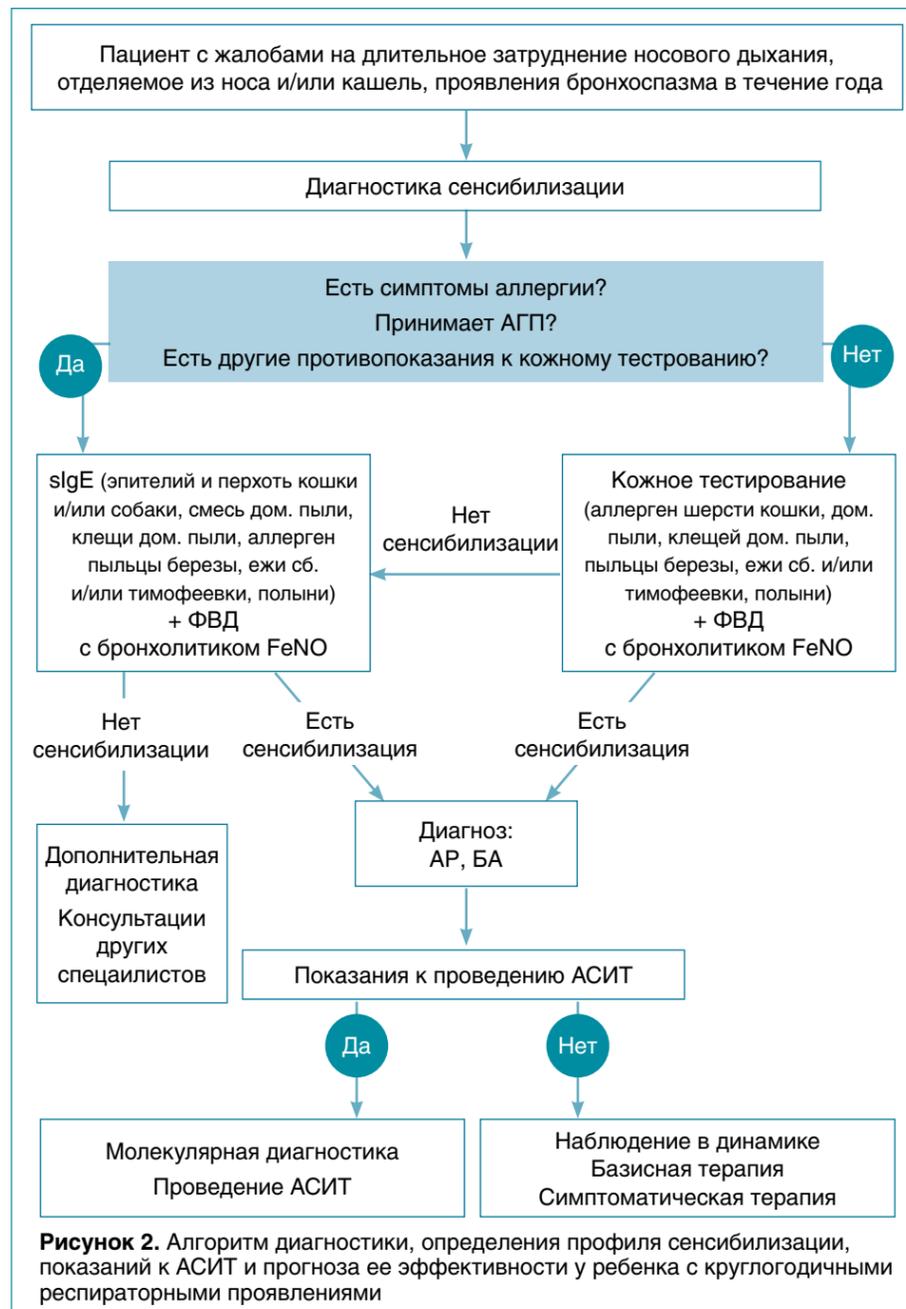
Сенсибилизация к бытовым аллергенам клещей домашней пыли (*D. pt.* и *D. farinae*) отмечалась в 6 и 9 % случаев соответственно, чаще с низкой и средней концентрациями sIgE (1–2-й класс).

**ПОИСК КОРРЕЛЯЦИЙ**

Необходимо отметить, что при определении сенсибилизации результаты, полученные с помощью разных методов диагностики (кожное тестирование и определение sIgE в сыворотке крови), могут не совпадать. Для уточнения частоты совпадения выявленной сенсибилизации к одним и тем же аллергенам разными диагностическими методами были рассчитаны коэффициенты корреляции tau-b Кендалла, используемые для определения взаимосвязи между двумя ранговыми переменными. При сопоставлении результатов выявленной сенсибилизации мы обнаружили следующие корреляции.

Больше всего совпадений с сильной корреляцией и высоким уровнем статистической значимости (FDR;  $p < 0,001$ ) отмечалось в следующей паре: кожная проба (шерсть кошки) — sIgE (перхоть кошки) (коэффициент корреляции tau-b Кендалла 0,930; ДИ 95 % [0,901; 0,950]). Значимое число совпадений также отмечалось в группе пыльцевых аллергенов, например в следующих парах: кожная проба (ежа сборная) — sIgE (g x 1 пыльца злаковых трав) (tau-b 0,818; ДИ 95 % [0,747; 0,871]), кожная проба (береза) — sIgE (t3 береза бородавчатая) (tau-b 0,546; ДИ 95 % [0,407; 0,659]), кожная проба (полынь) — sIgE (w6 полынь обыкновенная) (tau-b 0,499; ДИ 95 % [0,291; 0,663]). Таким образом, выявлять сенсибилизацию к экстрактам данных аллергенов можно как при помощи кожного тестирования, так и путем определения sIgE в сыворотке крови методом ImmunoCAP.

Для сравнения выявления сенсибилизации данным методом к гомологичным пыльцевым аллергенам также были рассчитаны коэффициенты корреляции tau-b Кендалла. При этом больше всего совпадений с высоким уровнем статистической значимости (FDR  $p < 0,001$ ) было в паре sIgE — sIgE к аллергенам пыльцы деревьев семейства березовых порядка «Букоцветные»: sIgE t3 береза бородавчатая — sIgE t2 ольха серая (tau-b 0,890, ДИ 95 % [0,829, 0,931]). При жалобах на риноконъюнктивальный синдром весной для оценки сенсибилизации к аллергенам пыльцы букоцветных деревьев достаточно подтвердить повышенную чувствительность к одному из них — например, к репрезентативному аллергену пыльцы березы.



**Рисунок 2.** Алгоритм диагностики, определения профиля сенсибилизации, показаний к АСИТ и прогноза ее эффективности у ребенка с круглогодичными респираторными проявлениями

При анализе сенсибилизации к пыльцевым аллергенам различных злаковых трав подсемейства «Мятликовые» во всех парах sIgE — sIgE отмечалась сильная корреляция с высоким уровнем статистической значимости (FDR,  $p < 0,001$ ). Например, в паре g6 тимфеевка луговая — g3 ежа сборная (tau-b 0,939; ДИ 95 % [0,903, 0,962]). У большинства пациентов с сенсибилизацией к какому-либо аллергену пыльцы злаковых трав одновременно определялась повышенная чувствительность и к другим близкородственным аллергенам.

При анализе сенсибилизации к пыльцевым аллергенам сорных трав методом ImmunoCAP сильная корреляция с высо-

ким уровнем статистической значимости (FDR;  $p < 0,001$ ) отмечалась во всех парах sIgE — sIgE к аллергенам сорных трав, например в паре sIgE w204 подсолнечник обыкновенный — sIgE w6 полынь обыкновенная (tau-b 0,785, ДИ 95 % [0,673, 0,861]).

**АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ**

при сезонных и круглогодичных респираторных проявлениях аллергии

На основании полученных результатов, выявленных закономерностей и корреляций разработаны оптимальные алгоритмы диагностики сенсибилизации у детей, проживающих в московской агломерации, в зависимости от предьяв-

ляемых жалоб с использованием минимального набора диагностических аллергенов для получения достаточной информации.

При жалобах на риноконъюнктивальный синдром весной для оценки сенсибилизации к пыльце букоцветных деревьев достаточно определять чувствительность к одному из них. Лучше к аллергену пыльцы березы, учитывая наиболее часто выявляемую сенсибилизацию — 94 % (по результатам исследования методом ImmunoCAP) и 92 % (по результатам кожного тестирования у детей с жалобами на сезонные проявления аллергии) с очень высокими и предельно высокими уровнями концентрации sIgE (5–6-й класс) или с резко положительной сенсибилизацией (+++++) — по результатам кожного тестирования к данному аллергену (рис. 1).

При жалобах на сезонные проявления аллергии в июне — июле для выявления повышенной чувствительности к пыльцевым аллергенам злаковых трав подсемейства «Мятликовые» достаточно оценить сенсибилизацию к одному или двум из них (ежа сборная, тимфеевка). С учетом необходимости решения вопроса о назначении АСИТ предпочтение следует отдавать аллергену пыльцы тимфеевки (рис. 1).

При сезонной аллергии в июле — августе для оценки сенсибилизации к пыльцевым аллергенам сорных трав достаточно провести диагностику с аллергеном пыльцы полыни, поскольку повышенная чувствительность чаще всего обнаруживается именно к ней (58 % по результатам исследования методом ImmunoCAP и кожного тестирования у детей с жалобами на сезонные проявления аллергии) (рис. 1).

Жалобы на длительное затруднение носового дыхания, отделяемое из носа и/или кашель, симптомы бронхиальной обструкции в течение года вынуждают исключать повышенную чувствительность к эпидермальным аллергенам кошки и/или собаки, аллергенам клещей домашней пыли/смеси домашней пыли, а также пыльцы березы, ежи сборной (тимфеевки, райграса), аллергенам пыльцы полыни (рис. 2). На основании полученных результатов разработаны оптимальные алгоритмы диагностики сенсибилизации у детей, проживающих в московской агломерации, позволяющие выявлять причинно-значимый аллерген при первичной диагностике с использованием минимума тестов.

Список литературы находится в редакции

**МедВедомости**  
портал для врачей

www.medvedomosti.media

Доступность материалов — один из главных принципов нашего ресурса

**ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:**

урология	кардиология	педиатрия
онкология	неврология	акушерство и гинекология

**НА ПОРТАЛЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ:**

- новости медицины;
- актуальные материалы научного и прикладного характера для практикующих врачей: аналитические материалы, обзоры, интервью с экспертами, рекомендации по лечению и диагностике, алгоритмы, описания клинических случаев;
- свежие выпуски газет;
- справочники для специалистов;
- анонсы медицинских мероприятий;
- архив газет за последние несколько лет;
- рассылка свежих выпусков газет с учетом профессиональных предпочтений.

**Доступ с любого устройства**

## РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

# Мастоцитоз в практике детского дерматолога

*Мастоцитоз — это группа заболеваний, при которых происходит патологическое накопление тучных клеток в тканях. Такие заболевания могут ограничиваться поражением кожи или затрагивать другие ткани и органы, что затрудняет диагностику.*



Лианна Камсаровна АСЛАМАЗЯН

К.м.н., дерматовенеролог, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН



Алина Рашидовна ПАНКОВА

Педиатр, младший научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН



Камилла Евгеньевна ЭФЕНДИЕВА

К.м.н., зам. руководителя по международным связям и образовательной деятельности НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ ЦКБ РАН, ведущий научный сотрудник, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, аллерголог-иммунолог

## ЦИФРЫ И ФАКТЫ

Все формы мастоцитоза: кожный и системный (КМ и СМ соответственно) — относятся к редким заболеваниям. Зарубежные исследователи оценивают его распространенность как один случай на 10 000 человек. Тем не менее многие авторы считают, что имеется гиподиагностика мастоцитоза. Мужчины и женщины подвержены ему в равной степени, хотя некоторые исследователи описывают небольшое преобладание мастоцитоза у представителей мужского пола в раннем детском возрасте и у женщин — после полового созревания.

У детей дебют мастоцитоза чаще всего происходит в первые 3 года жизни и после 15 лет. У младенцев и детей препубертатного возраста обычно диагностируется КМ. Появление мастоцитоза после полового созревания или усиление его симптомов с большой долей вероятности указывает на системность заболевания. В редких случаях мастоцитоз может быть семейным.

Примерно у 90 % пациентов до 18 лет встречается КМ, принимающий в 60–80 % случаев пятнисто-папулезную форму — это пигментная крапивница (ПК). Около 35 % кожных форм представлены изолированными (солитарными) кожными мастоцитомами, диффузный же мастоцитоз встречается в 1–3 % случаев,

а системный диагностируется менее чем в 10 % эпизодов у детей. При данной форме заболевания могут поражаться костный мозг, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), печень, селезенка, лимфатические узлы. У большинства детей с СМ обнаруживается вялотекущая, а не более агрессивные формы заболевания.

## ПАТОГЕНЕЗ МАСТОЦИТОЗА

Тучные клетки (ТК) образуются из клеток-предшественников в костном мозге, после чего мигрируют в кровь и внедряются в ткани, где происходит их пролиферация и дифференцировка в зрелые ТК. Последние участвуют в иммунологических и воспалительных реакциях, играют защитную роль, высвобождая медиаторы воспаления, приводящие к реакциям гиперчувствительности 1-го типа. Существует множество исследований, демонстрирующих мутации в гене *c-kit* при мастоцитозе у взрослых. Наиболее распространенная из них обнаруживается в кодоне 816 (*c-kit*D816V). Однако патогенез мастоцитоза у детей существенно отличается от такового у взрослых и связан со спонтанными случаями цитокин-обусловленной гиперплазии ТК, мутациями гена *c-kit* (отличными от кодона 816) и, вероятно, с другими, еще неизвестными нам.

ТК продуцируют гистамин, гепарин, триптазу, протеазы, химазу, карбокси-пептидазу А, лейкотриены, простагландин D2, фактор роста эндотелия сосудов, фактор активации тромбоцитов, хемо- и цитокины (фактор некроза опухоли и интерлейкины). Медиаторы, высвобождаемые ТК, обуславливают клинические симптомы мастоцитоза (гиперемия, зуд, образование волдырей, диарея, боль в животе, рвота, гипотония, головная боль и боль в костях).

**КМ: КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗНОВИДНОСТИ**  
Пигментная крапивница. Наиболее частое проявление КМ у детей — полиморфные пятнисто-папулезные высыпания,



Рисунок 1. Пигментная крапивница

цвет которых варьирует от желтовато- до красновато-коричневого. Также возможны бляшковидные поражения и узелки, локализующиеся на туловище, конечностях, волосистой части головы или шее. Данные элементы обычно появляются в первые полгода жизни и могут присутствовать с рождения (рис. 1).

У большинства детей с кожными поражениями эпизоды гиперемии, тошноты, диареи и появления волдырей отмечаются редко. У некоторых встречаются более мелкие (от 1 до 3 мм) монотипные поражения, напоминающие ПК у взрослых. Такие дети имеют более высокий риск развития СМ и персистенции мастоцитоза во взрослом возрасте, особенно если поражения дебютируют после трех лет или число высыпаний увеличивается после полового созревания.

**Мастоцитомы.** Одиночные или множественные, они обычно присутствуют на коже уже при рождении или развиваются в первые месяцы жизни. Мастоцитомы внешне похожи на элементы ПК, но могут быть крупнее (до нескольких сантиметров). Три поражения или менее считаются мастоцитомами, более трех —



Рисунок 2. Солитарная мастоцитомма. На снимке внизу — тот же элемент после воздействия горячей воды

классифицируются как ПК. Мастоцитомы имеют желтую или оранжевую окраску, способны увеличиваться и менять форму. Возможны буллы на участках кожи, наиболее подверженных травматизации и трению (конечности, подмышечные впадины, пах), а также зуд. Спонтанный регресс мастоцитом часто наблюдается в предпубертатном возрасте. После физического раздражения очага поражения может возникать яркая гиперемия (рис. 2), редко гипотония. Следует избегать целенаправленного растирания высыпаний. Как правило, родители сами сообщают, что при раздражении мастоцитом возникает гиперемия.

**Диффузная форма** обычно обнаруживается при рождении или на первом году жизни и представлена диффузным утолщением кожи оранжеватого цвета или незначительным ее потемнением. Характерно поражение всей кожи, а не отдельных ее участков. Различают два типа диффузного мастоцитоза: с большими буллами на глубоко эритематозной коже или с желто-оранжевой инфильтрацией кожи с маленькими волдырями. У некоторых пациентов выражен дермографизм. Также не исключены смешанные проявления. Такие больные склонны к тяжелым системным симптомам (анафилаксии, желудочно-кишечному кровотечению, коагулопатии), заболевание может прогрессировать у них до развития агрессивных форм СМ или редкого типа, именуемого хорошо дифференцированным СМ.

## ДИАГНОСТИКА КМ

Хотя распознавание КМ не представляет трудности для опытных врачей, мы очень часто сталкиваемся с его неправильной диагностикой, которую проводят преимущественно на основании клинической картины без биопсии. Это связано с тем, что в большинстве случаев у детей КМ носит доброкачественный характер и обычно проходит самопроизвольно.

Если на коже ребенка при осмотре обнаружены характерные для мастоцитоза пятнисто-папулезные очаги, врач с диагностической целью может слегка потереть участок пораженной кожи. Развитие эритемы, отека или крапивницы вокруг очага поражения в течение нескольких минут (симптом Дарье) служит патогномоничным признаком мастоцитоза.

Один из современных методов диагностики кожных болезней — дерматоскопия. В 2011 г. Vano-Galvan с коллегами определили 4 дерматоскопических паттерна, характерных для мастоцитоза: светло-коричневые пятна, пигментная сеть, ретикулярный сосудистый рисунок (состоящий из тонких ретикулярных телеангиэктазий) и желто-оранжевое пятно. Причем светло-коричневые пятна и пигментная сеть более распространены у пациентов с пятнисто-папулезным мастоцитозом, ретикулярные сосуды в основном видны у больных диффузной формой мастоцитоза, а желто-оранжевые пятна чаще встречаются при мастоцитоме. При кожных формах мастоцитоза данный метод может быть успешно использован для постановки диагноза без биопсии. К ней прибегают, если существуют сомнения в правильности диагноза.

## ПЛАН ОБСЛЕДОВАНИЯ

Всем пациентам с КМ рекомендовано хотя бы однократное проведение следующих лабораторных исследований: клинический анализ крови с дифференциров-

кой лейкоцитов и биохимия с определением уровня печеночных аминотрансфераз, билирубина, триптазы.

Уровень триптазы в сыворотке крови должен быть определен, когда пациент находится в обычном состоянии (не сразу после обострения симптоматики). В некоторых случаях у детей с КМ (при отсутствии системных проявлений) уровень триптазы в сыворотке крови бывает повышен. При его показателях от 20 до 100 нг/мл рекомендуется наблюдать пациента до окончания полового созревания. Если же уровень триптазы выше 100 нг/мл, необходимо провести исследование костного мозга.

Пациентам с КМ рекомендуется ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) для выявления поражения внутренних органов. При малейшем подозрении на системность заболевания ребенок должен быть проконсультирован гематологом.

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Мастоцитому следует дифференцировать с ювенильной ксантогранулемой, невурами соединительной ткани, ангиомой, гистиоцитомой, буллезными укусами насекомых, буллезной крапивницей или узловатой чесоткой. Пигментную крапивницу — с эруптивными ксантомами, нейрофиброматозом, гистиоцитозом. Буллезные формы мастоцитоза — с хроническими буллезными дерматозами детского возраста, буллезным пемфигоидом и буллезным эпидермолизом.

**ЛЕЧЕНИЕ КМ У ДЕТЕЙ**

Следует избегать ситуаций, провоцирующих активацию ТК триггерными факторами: физическими (жара, холод, резкая смена температуры, растирание поражений кожи, солнечный свет), эмоциональными (стресс, тревога, нарушения сна), воспалительными (вирусные и бактериальные инфекции, укусы

насекомых и змей). Из лекарственных средств потенциально опасны морфин, кодеин, алкоголь, хинин, прокаин, новокаин, полимиксин В, амфотерицин В, атропин, тиамин, декстрометорфан, рентгеноконтрастные вещества, содержащие йод, галламин, резерпин. Также дегрануляцию ТК могут спровоцировать стоматологические процедуры и оперативные вмешательства.

Современные исследования фиксируют низкий риск прогрессирования заболевания на фоне приема НПВП и вакцинации. Стоит отметить, что детям с кожными формами мастоцитоза вакцинация проводится в полном объеме в периоды ремиссий заболевания, с обязательным приемом антигистаминных препаратов второго поколения в течение нескольких дней до и после прививки.

При выраженном зуде и обострении кожного процесса применяют антигистаминные препараты второго поколения и стабилизаторы мембран ТК. Наружно при необходимости назначают кортикостероиды (КС), ингибиторы кальциневрина. Для лечения КМ у детей не рекомендованы системные КС, а также таргетные цитостатические препараты, включая иматиниб, используемые в терапии СМ. В некоторых исследованиях омализумаб показал эффективность в качестве препарата третьей линии у пациентов с мастоцитозом при тяжелых рецидивирующих анафилактических эпизодах.

Прогноз у пациентов с дебютом КМ до трех лет благоприятный. У большинства из них наступает спонтанное разрешение заболевания до полового созревания. Тем не менее за состоянием таких детей необходимо наблюдать, чтобы убедиться в стабилизации и исчезновении симптомов. При развитии КМ у детей старше трех лет сохраняется тенденция к его персистенции или переходу в системные формы.

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Мальчик, год и один месяц. В полгода стали появляться высыпания на коже. С диагнозом «атопический дерматит» получал терапию антигистаминными препаратами, стабилизаторами мембран ТК, топическими КС. В 7 месяцев отмечались единичные элементы на коже лица. В дальнейшем после отмены лечения число высыпаний резко возросло с распространением на кожу туловища и конечностей. Ребенок был проконсультирован дерматологом по месту жительства, диагноз — «эруптивный ксантоматоз». Для его уточнения родители обратились к дерматологу в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН.

При осмотре на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей определялись множественные изолированные папулезные элементы буровато-желтого цвета, округлой формы, размером 0,2–0,5 см, эластичной консистенции, безболезненные при пальпации (рис. 3, 4). Симптом Дарье — положительный (рис. 5). Со слов родителей, после воздействия горячей воды ребенка беспокоил зуд.



**Рисунок 5.** Симптом Дарье. При незначительном трении отдельных папул возникает гиперемия и набухание элементов



**Рисунок 3.** Папулезные элементы у ребенка с кожной формой мастоцитоза



**Рисунок 4.** Папулезные элементы, похожие на ксантоматозные образования

При обследовании со стороны остальных органов и систем патологических изменений не выявлено, показатели крови, в том числе триптаза, в пределах нормы. УЗИ ОБП — без особенностей.

Данные анамнеза и клиническая картина дали основание исключить ксантоматоз и выставить окончательный диагноз: «Мастоцитоз, кожная форма, пигментная крапивница». Далее он был подтвержден гистологически. Ребенку назначены антигистаминные препараты второго поколения, даны рекомендации по ограничению воздействия триггерных факторов. Рекомендовано динамическое наблюдение.

Список литературы находится в редакции

**Ось «кишечник — МОЗГ»**

« Окончание, начало на стр. 2

Рассмотрим путь взаимодействия центральной нервной системы (ЦНС) с кишечником на примере влияния на него гипоталамо-гипофизарной системы (ГГС) при стрессовой реакции. Психофизиология стресса — обширная и сложная тема, до сих пор вызывающая огромный интерес исследователей в прикладных областях. ГГС — это морфофункциональное объединение структур гипоталамуса и гипофиза, участвующих в регуляции основных вегетативных функций организма. Рилизинг-гормоны, вырабатываемые гипоталамусом, оказывают прямое стимулирующее или тормозящее воздействие на секрецию гормонов гипофиза. Между гипоталамусом и гипофизом существуют и обратные взаимосвязи, с помощью которых регулируются синтез и секреция их гормонов. Ось «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» формирует ответную реакцию на стресс. Стрессовое воздействие воспринимается корой головного мозга и передается в гипоталамус, где вырабатывается кортикотропин-высвобождающий гормон (CRH), стимулирующий гипофизарные



**Ольга Сергеевна КУПРИЯНОВА**  
Младший научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «ЦКБ РАН», невролог

рецепторы. Затем кортикотропин поступает в гипофиз, где оказывает влияние на высвобождение адренкортикотропного гормона (АКТГ). Поступая в кровоток, АКТГ воздействует на кору надпочечников — стимулирует выброс гормонов стресса и в первую очередь кортизола из группы глюкокортикостероидов (ГКС). Избыток кортизола в крови вызывает активацию желудочной секреции, выделение соляной кислоты, уменьшение числа мукоцитов и продукции слизи, ишемию слизистой оболочки из-за гипоперфузии. Нарушение кровообращения способствует дисбалансу окислительных процессов и служит непосредственной причиной повреждения слизистой оболочки желудка. Восстановление кровообращения после длительной ишемии приводит к нарушению мезентериального кровотока, что еще больше усугубляет поражение слизистой оболочки органов.



**Аяз Маггеррамович МАМЕДЪЯРОВ**  
К.м.н., руководитель отделения детской психоневрологии, в.н.с. НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «ЦКБ РАН»

губляет поражение слизистой оболочки органов. Результат гипоперфузии — снижение способности к нейтрализации ионов водорода — провоцирует массивную гибель клеток с образованием язв. При этом активность защитных механизмов (продукция слизи) резко снижается, что также способствует возникновению язв желудка. Другой пример воздействия нервной системы на ЖКТ — функциональные расстройства, например синдром раздраженного кишечника (СРК), которым страдают около 10–15 % людей во всем мире. Этиология и патогенез СРК сложны, поскольку в его формировании, как правило, задействован целый ряд факторов, запускающих несколько патологических механизмов. Изжога и тошнота, боли и дискомфорт, запор и диарея — зачастую это реакция организма на внешние раздражители. Ось



**Ульвия Шахинова АШРАФОВА**  
Младший научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «ЦКБ РАН», невролог

«кишечник — мозг» рассматривается как один из ключевых факторов на этапах развития нервной системы, ведь события в перинатальном и постнатальном периодах во время начальной колонизации и формирования микробиоты могут влиять на становление функциональных нервных цепей и синаптической пластичности, а также на физическое, психическое и когнитивное здоровье ребенка. Питание матери, стресс, инфекционные заболевания ведут к нарушениям развития нервной системы и повышают риск расстройств аутистического спектра (РАС), синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), шизофрении. Это доказывают многочисленные экспериментальные исследования на грызунах.

Список литературы находится в редакции

**ТАЙНЫЕ СВЯЗИ**

## МЕДИЦИНСКИЙ МОНИТОРИНГ

# Мобильные технологии на страже здоровья больных бронхиальной астмой

Противовоспалительная терапия — основной метод лечения бронхиальной астмы. Однако пациенты не всегда привержены лечению и часто нуждаются в мониторинге своего состояния для достижения или поддержания контроля над астмой. С этой целью могут использоваться телемедицинские технологии, особенно востребованные в период пандемии COVID-19.



Вера  
Геннадьевна  
КАЛУГИНА

Научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «ЦКБ РАН», аллерголог-иммунолог



Полина  
Сергеевна  
АРИМОВА

Научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «ЦКБ РАН», аллерголог-иммунолог



Елена  
Александровна  
ВИШНЕВА

Д.м.н., зам. руководителя по науке, главный научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «ЦКБ РАН», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, аллерголог-иммунолог

## ТРЕВОЖНЫЕ ЦИФРЫ

Согласно отчету Глобальной сети по изучению астмы (The Global Asthma Network), сегодня в мире около 350 млн человек страдают этим заболеванием, 14 % из них — дети. По данным Минздрава России, общий уровень заболеваемости бронхиальной астмой (БА) в стране у детей 0–14 и 15–17 лет в 2017 году составил 1028,6 и 2095,2 на 100 тыс. детского населения (1 и 2 %) соответственно.

Основная цель лечения больных БА — достижение контроля над болезнью, который определяется как степень выраженности симптомов на фоне проводимой базисной терапии (поддерживающей и противовоспалительной медикаментозной в сочетании с постоянным мониторингом астмы). Он включает в себя субъективные (например, дневные и ночные симптомы астмы) и объективные показатели (пикфлоуметрия, функция внешнего дыхания, определение оксида азота в выдыхаемом воздухе и тестирование с помощью опросников), обучение пациента самоконтролю. Основные валидированные опросники: АСТ (asthma control test) — тест контроля над астмой у детей старше 12 лет и взрослых и САСТ (children asthma control test) — тест контроля над астмой у детей от 4 до 11 лет.

Несмотря на широкое распространение рекомендаций, более чем у 50 % больных

детей астма контролируется недостаточно. При этом в поликлиниках по месту жительства педиатры и аллергологи практически не используют инструменты самостоятельного мониторинга БА пациентом.

Методы телемедицинских технологий в здравоохранении способствуют достижению контроля над заболеванием и улучшению качества жизни больных БА, уменьшению госпитализаций и посещений врача, сокращению дистанции между ним и больным. Доступные сегодня мобильные приложения и сайты для пациентов помогают оценивать неблагоприятное влияние факторов окружающей среды, включая уровень аллергенов, тяжесть симптомов заболевания, качество жизни пациентов, показатели функции внешнего дыхания.

Одна из важнейших задач аллергологии — разработка и внедрение отечественных мобильных телемедицинских систем контроля над астмой у детей. Особенно востребованной данная технология оказалась во время пандемии. Первый случай заболевания COVID-19 в Москве был зарегистрирован 2 марта, а с 29 марта по 9 июня 2020 года в столице действовал режим самоизоляции, что привело к ограничению доступности плановых визитов пациентов с БА в клинику. Пандемия, самоизоляция, переход на онлайн-обучение привели к стремительному росту потребности в удаленных консультациях и дистанционном наблюдении за состоянием здоровья пациентов.

## ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное наблюдательное сравнительное исследование двух групп детей от 4 до 17 лет с диагнозом БА, состоящих на учете в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН. Группы сформированы в результате отказа части пациентов использовать чат-бот. Таким образом, 41 больной, применявший мобильную технологию, вошел в основную, а 27 — в контрольную группу.

Тяжесть течения БА и соответствующую степень терапии (контроля) определяли согласно критериям Глобальной стратегии по достижению контроля над астмой GINA (Global Initiative for Asthma) 2020 года.

В НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН была разработана технология телемониторинга — создан бот MedQuizBot. Для дистанционного наблюдения за состоянием здоровья всем пациентам старше 12 лет или родителям/опекунам детей младше указанного возраста при очередном плановом визите к аллергологу-иммунологу было предложено подключиться к чат-боту MedQuizBot через мессенджер Telegram.

С 23 марта по 26 сентября 2020 года бот ежедневно общался с пациентами, накапливая данные о пикфлоуметрии (техника отработана на приеме у врача), дневных и ночных симптомах астмы, потребности в препаратах скорой помощи, напоминал о необходимости приема базисной терапии. Каждые 4 недели бот проводил тест по контролю над астмой среди пациентов (САСТ — для детей от 4 до 11 лет, АСТ — от 12 лет и старше). При получении результата 19 баллов и ниже у пациентов и их родителей дополнительно уточняли сведения о наличии и характере симптомов, о препаратах для ежедневного применения. Все данные регулярно автоматически передавались лечащему врачу по электронной почте в виде графиков пикфлоуметрии, таблиц с результатами тестов и сообщениями от пациентов с вопросами о приеме препаратов скорой помощи и симптомах заболевания.

Пациентам, отказавшимся от применения бота, было рекомендовано ежедневно вести дневник пикфлоуметрии

и заполнять опросник АСТ/САСТ каждые 4 недели в любой удобной для них форме.

## ИНТЕРЕСНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 68 пациентов 41 ребенок согласился принять участие в исследовании (основная группа). Остальные 27 человек составили группу контроля, отказавшись от использования бота по разным причинам. В обеих группах большинство пациентов имели отягощенную наследственность по аллергическим болезням. В основной группе у большинства была диагностирована БА легкого персистирующего течения, в контрольной группе — легкая интермиттирующая (сезонная) астма (табл.). Среди пациентов, использовавших бот, 12 получали лечение, соответствующее 1-й, 21 — 2-й, 3 — 3-й, 1 — 4-й ступеням терапии, и еще 4 человека получали максимальный объем лечения, соответствующий 5-й ступени, включая генно-инженерный биологический препарат омализумаб.

В среднем каждый пациент получал сообщения от бота в течение 26 недель. Все

Таблица. Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Основная группа n = 41	Контрольная группа n = 27
Пол (муж.), абс. (%)	31 (73)	3 (11)
Возраст, годы, M (min; max)	10,7 (7,9; 14,1)	10,7 (4,1; 15,3)
Число пациентов с отягощенной наследственностью по аллергическим болезням, абс. (%)	33 (80)	22 (81)
Число пациентов с проявлениями пищевой аллергии или атопического дерматита на первом году жизни, абс. (%)	26 (63)	8 (29)
Число пациентов с БА легкого интермиттирующего течения (сезонной), абс. (%)	12 (30)	14 (51)
Число пациентов с БА легкого персистирующего течения, абс. (%)	22 (53)	8 (29)
Число пациентов с БА среднетяжелого персистирующего течения, абс. (%)	3 (7)	3 (11)
Число пациентов с БА тяжелого персистирующего течения, абс. (%)	4 (10)	3 (11)
Сопутствующие аллергические заболевания, абс. (%):		
• аллергический ринит	36 (88)	14 (52)
• пищевая аллергия	19 (46)	6 (22)
• атопический дерматит	8 (19)	4 (14)

участники, подключившиеся к боту, хотя бы один раз прошли тест по контролю над астмой: САСТ — 26 (63%), АСТ — 15 человек (37%). Каждый пациент в среднем за все время ответил на АСТ/САСТ-тест 1,7 раза (min — 1; max — 6). С помощью мобильной технологии больше одного раза тест заполнили 19 человек (46%). Это достоверно выше, чем в группе контроля, в которой все участники ответили на вопросы теста однократно после первой рекомендации ( $p = 0,0001$ ). Результаты свидетельствуют о недостаточной приверженности пациентов самомониторингу.

Два пациента с БА легкого течения заполняли САСТ все 6 раз, то есть каждый месяц, 3 — по 4 раза, 3 — по 3 раза, 3 — по 2 раза, остальные 15 человек заполнили тест лишь однократно. Всего САСТ был заполнен 49 раз, а АСТ — 22 раза. 6 пациентов заполнили АСТ по 2 раза, остальные 9 — только по одному разу. Ни один человек не заполнил все 6 тестов.

Данные пикфлоуметрии вносил 21 пациент (51%), включенный в удаленный мониторинг, при этом дневник пикфлоуметрии, рекомендованный к заполнению в любой другой форме, не вел ни один пациент из группы контроля.

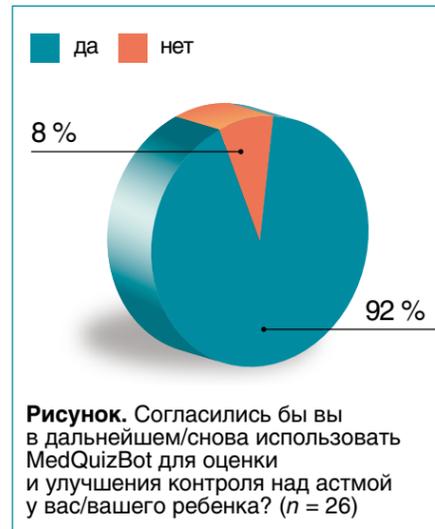
При анализе частоты ответов по возрастам за все время наблюдения обнаружилось, что пациенты младше 12 лет совместно с родителями вносили показания пикфлоуметрии в 7 раз чаще, чем подростки: 648 раз в группе до 12 лет и 89 раз в группе старше 12 лет. У 6 больных (29%) фиксировались показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ) ниже должных значений хотя бы 1 раз за все время мониторинга (в среднем  $110 \pm 21$  л/мин). Один пациент из этой группы имел БА тяжелого течения, 5 — легкого.

При оценке ПСВ в конце исследования у всех больных значения сохранялись на уровне 80% от должного и выше, несколько увеличившись по сравнению с первым месяцем исследования ( $120 \pm 19$  л/мин). За все время использования бота 5 человек (12%) отправляли врачу вопросы об изменении состояния здоровья (появление кашля, приступа затрудненного дыхания, заложенности носа или ринореи), ответы на которые получили в тот же день. Данные проявления возникали на фоне острой респираторной инфекции, а также на пике цветения деревьев и сопровождались незначительным снижением показателей пикфлоуметрии у 3 человек из 5.

У 4 человек из этой группы наблюдалась БА легкого течения, у 1 — тяжелого. Показатель АСТ менее 19 баллов в период снижения ПСВ отмечался только у одного пациента с тяжелой БА. После коррекции терапии симптомы купировались, цифры ПСВ улучшились, составив более 80% от должного, показатели АСТ составляли более 19 баллов.

Наибольшее количество заполненных опросников и лучшая приверженность проведению пикфлоуметрии зафиксированы весной 2020 года — в период самоизоляции на фоне пандемии COVID-19, а также в сезон цветения деревьев. При сравнении количества всех взаимодействий пациентов с системой MedQuizBot обнаружилось, что в апреле — мае данные вносились в систему практически в 2,5 раза чаще, чем в июне — июле 2020 года (609 и 263 взаимодействия соответственно).

На завершающем этапе дистанционного наблюдения был проведен анализ удовлетворенности использованием технологии удаленного мониторинга MedQuizBot. Большинство пациентов, участвовавших в опросе, отметили эффективность работы



с ботом и согласились бы использовать данную технологию в дальнейшем.

**ВАЖНЫЕ ВЫВОДЫ**

Постоянный мониторинг БА необходим. В идеале он обеспечивает оптимальный контроль над болезнью, позволяя обходиться минимальными дозами базисной терапии, что уменьшает побочные эффекты препаратов и затраты на лечение. Вовлеченность родителей в процесс самомониторинга оказалась решающей: дети младшего возраста, заполнявшие опросник совместно с ними, чаще отвечали на ежемесячные вопросы теста по контролю над БА и вносили данные пикфлоуметрии, чем пациенты старшего возраста. Известно, что подростки из-за психоэмоциональных особенностей гораздо меньше привержены лечению БА, а дополнительные ежедневные манипуляции для оценки контроля болезни могут вызывать у них еще большее отторжение.

Возможно, ежедневная пикфлоуметрия с ведением дневника самоконтроля больше необходима пациентам со средне-

тяжелым и тяжелым течением БА (чем выше степень тяжести, тем труднее контролировать болезнь).

Лучшая приверженность использованию технологии дистанционного мониторинга в нашем исследовании отмечалась весной 2020 года, когда в Москве вводились жесткие ограничительные меры на передвижение по городу в связи с COVID-19, а также начался сезон цветения. Для сравнения: летом, когда режим самоизоляции был снят и закончилось пыление деревьев, пациенты в 2,5 раза реже проводили пикфлоуметрию, отвечали на вопросы тестов и вносили данные в систему. Большинство включенных в исследование имели сенсibilизацию к пыльце березы, ольхи, орешника.

Приверженность телемедицинским технологиям у пациента сохраняется в основном на период потребности в них — при недостаточном контроле над БА в период ограниченной доступности медицинской помощи (во время самоизоляции в период пандемии), в сезон воздействия аллергенов пыльцы растений, во время острых респираторных заболеваний.

Каковы же плюсы разработанной нами технологии MedQuizBot? По сравнению с другими, более сложными и дорогими, инструментами удаленного мониторинга (например, приложениями) или, напротив, слишком примитивными, с отсутствием возможности взаимодействия с врачом, такими как онлайн-опросники, технология MedQuizBot имеет ряд преимуществ. Она проста в использовании, при этом ежедневные напоминания, автоматический алгоритм действий при изменении показателей и возможность быстрой связи с лечащим врачом могут сделать ее вариантом выбора без дополнительных финансовых вложений. 🌐

**14-16**  
апреля 2022

Уважаемые коллеги!

Приглашаем принять участие в научно-практической конференции с международным участием

**«ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ – НА СТЫКЕ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ»**

Конференция пройдет на площадке ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в очном и онлайн форматах.



Регистрация: <https://fnkc.online/register/39>

Адрес: г. Москва, ул. Саморы Машела, д.1

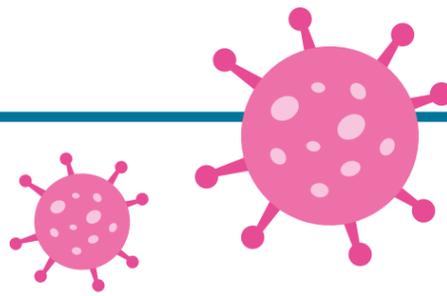
**Основные темы конференции:**

Диагностика и лечение ПИД и аутовоспалительных заболеваний у детей и взрослых; Лабораторная и молекулярно-генетическая диагностика ПИД; Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ПИД; Неонатальный скрининг на ПИД; Онкологические заболевания у пациентов с ПИД; Нефрологические проявления ПИД; ПИД в практике врача неиммунологических специальностей; Иммунологические взаимоотношения матери и ребенка.



Мероприятие подано в календарный план мероприятий Минздрава России на 2022 год и на аккредитацию в системе НМО.

## МИРОВАЯ ПРОБЛЕМА



# COVID-19: Взгляд дерматолога спустя два года

О COVID-19 известно уже немало, в том числе и о его новом тяжелом осложнении — мультисистемном воспалительном синдроме (MIS) в детской (MIS-C) и взрослой (MIS-A) формах. Поначалу SARS-CoV-2 считался низковирулентным в отношении детей, но сейчас они болеют наравне со взрослыми. Все больше становится случаев тяжелого течения COVID-19 в педиатрии. Накапливаются данные и о кожных проявлениях COVID-19.



Эдуард  
Тигранович  
АМБАРЧЯН

К.м.н., зав. отделением дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «ЦКБ РАН», старший научный сотрудник, дерматовенеролог

многоформенной экссудативной эритемы и розового лишая Жибера, индуцированные SARS-CoV-2. Хотя общепризнанной классификации поражений кожи при COVID-19 пока нет, большинство специалистов признают существование 5 основных групп (табл. 1). Частота вовлечения кожи зависит от возраста и варьирует от 0,2 % в ранних публикациях до 20,4 % в последних сообщениях.

## МАКУЛО-ПАПУЛЕЗНАЯ СЫПЬ

В эту группу входят многочисленные эритематозные, макуло-папулезные (кореподобные) высыпания, напоминающие поражения кожи при многочисленных вирусных инфекциях. По данным A.V. Magzaro, подобная сыпь составляет 47 % всех случаев кожных проявлений COVID-19 и часто сопровождается зудом разной силы, но может и не беспокоить пациентов. Данные о корреляции между интенсивностью высыпаний и степенью тяжести заболевания противоречивы. Сыпь манифестирует вместе с основными симптомами новой коронавирусной инфекции (НКИ), разрешается за 2 недели, неспецифична и требует дифференциальной диагностики с кожными проявлениями вирусных инфекций и реакциями на лекарства. Локализуется на туловище и конечностях (рис. 1, 2), с возможным вовлечением ладоней и подошв.

Помимо неспецифических высыпаний у детей описаны случаи развития COVID-19-индуцированной многоформной экссудативной эритемы.

Многочисленные исследования отмечают связь между SARS-CoV-2 и розовым лишаем Жибера — типичным параинфекционным заболеванием, ассоциированным с вирусами герпеса 7 и 8-го типов.

## Псевдоотморожения характерны для детей и подростков и могут быть единственным проявлением COVID-19

### «КОВИДНЫЕ ПАЛЬЦЫ»

Псевдоотморожения (chilblain-like lesions), или «ковидные пальцы», представляют собой красновато- или темно-фиолетовые пятна, папулы и бляшки (иногда на отечном фоне), возникающие без переохлаждения соответствующих участков кожи. Обычно встречаются у детей старше 10 лет и подростков без хронических заболеваний, в 74–100 % случаев — на стопах, но иногда и на кистях. Бывают множественными, округлой формы, от нескольких миллиметров до 1–3 см, охватывают весь палец с четкой демаркацией на уровне плюснефалангового сустава.

Обычно страдают околоногтевая кожа и гипонихий. В дальнейшем кожные элементы могут приобретать везикулобуллезный характер и покрываться корочками. На подошвах и боковых поверхностях стоп иногда встречаются грубые, экхимотические и инфильтрированные поражения. В отличие от взрослых, у которых в 45 % случаев наблюдалась клиника COVID-19, у детей и подростков НКИ протекает бессимптомно. Могут беспокоить боль и зуд в области высыпаний (от 9,4 до 57,8 % случаев). Псевдоотморожения способны развиваться через несколько недель после перенесенной НКИ и составляют до 75 % кожных симптомов COVID-19 у детей. Возможное объяснение распространенности псевдоотморожений осно-

вано на устойчивой выработке у детей интерферона-1 (IFN-1), выступающего как связующее звено между врожденным и адаптивным иммунитетом. IFN-1 играет непосредственную роль в иммуномодуляции и синтезе противовирусных белков. Более высокая выработка IFN-1 у молодых пациентов, возможно, связана с лучшим противовирусным иммунным ответом. Это объясняет более низкие показатели респираторных и системных симптомов НКИ в этой популяции. Кроме того, нарушения регуляции выработки интерферона связаны с аутоиммунными состояниями и тяжелым воспалением. Псевдоотморожения при НКИ аналогичны описанным у пациентов с интерферопатиями, где наблюдается дефектная регуляция, приводящая к избытку продукции интерферонов.

Псевдоотморожения также связывают с микротромбами и васкулитом сосудов кожи. Коронавирус соединяется с рецептором ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2), широко представленным на перидитах. Поражение перидита может приводить к воспалению сосудистой стенки с периваскулярным инфильтратом и гиперкоагуляции. Повреждение эндотелия обусловлено непосредственным воздействием вируса, отложением комплемента или привлечением иммуноопосредованных клеток. Гистопатологические результаты неспецифичны, поэтому биопсия кожи малоинформативна. Псевдоотморожения самостоятельно разрешаются в срок от 12 дней до 8 недель. Пероральные антигистаминные препараты способны облегчить зуд. Данные об использовании топических глюкокортикостероидов (ГКС) для облегчения симптомов противоречивы.

### УРТИКАРНЫЕ ВЫСЫПАНИЯ

Крапивница с зудящими волдырями (рис. 3) составляет около 9–30 % от общего числа кожных симптомов у больных COVID-19. У детей уртикарии на почве НКИ встречаются реже, чем у взрослых, зачастую оказываясь единственным симптомом заболевания. Вирусные инфекции способны вызывать неиммунологическую крапивницу путем активации тучных клеток через систему комплемента или прямое поражение стенки сосудов, поскольку коронавирус связывает рецепторы АПФ-2 на эндотелиоцитах и перидитах. В результате на эндотелии сосудов могут откладываться антитела с последующей иммунной реакцией.

### ВЕЗИКУЛО-БУЛЛЕЗНАЯ СЫПЬ

Зарегистрирована у 4 % пациентов с дерматологическими симптомами и положительными результатами полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазка из носоглотки на SARS-CoV-2 в проспективном многоцентровом исследовании в Китае и Италии. Первоначально сыпь у пациентов с COVID-19 носила папуло-везикулезный характер, как при ветряной оспе, и чаще встречалась у женщин среднего возраста по сравнению с детьми и мужчинами. Такое поражение кожи наблюдается значительно реже, чем макуло-папулезные высыпания, псевдоотморожения и крапивница.

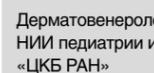
Везикулярные элементы появляются на ранних стадиях НКИ в виде мноморфных диссеминированных пузырьков, обычно высыпаящих на коже через 3 дня после первых респираторных симптомов и сохраняющихся около 8 дней, без связи с тяжестью инфекции. Вези-

Продолжение на стр. 12 ▶



Анастасия  
Дмитриевна  
КУЗЬМИНОВА

Дерматовенеролог отделения дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «ЦКБ РАН»



Владислав  
Владимирович  
ИВАНЧИКОВ

Дерматовенеролог отделения дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «ЦКБ РАН»

## КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Испанские дерматологи, первыми систематизированно описавшие кожные симптомы COVID-19, разделили высыпания на 6 групп: уртикарные, папуло-везикулярные, геморрагические, эритематозно-папулезные (кореподобные), а также по типу сетчатого ливедо и псевдоотморожения. Описаны и случаи синдрома

Таблица 1. Классификация высыпаний при COVID-19, их частота, связь с возрастом и тяжестью течения заболевания, адаптировано из *Seque CA et al.*

Тип высыпаний	Клинические проявления	Частота	Возраст	Системные проявления	Начало высыпаний
Макуло-папулезные	Элементы по типу розового лишая, многоформной экссудативной эритемы, лихеноидных высыпаний, вирусной экзантемы	9–47 %	Взрослые	Легкие	0–14 дней
Псевдоотморожения	Пятна застойного синюшного оттенка на конечностях, напоминающие отморожения	18–75 %	Дети и подростки	Легкие или отсутствуют	0–14 дней
Уртикарные	Неотличимы от других форм крапивницы, ангиоотек встречается редко	9–30 %	Взрослые	Легкие	До или 0–14 дней
Везикуло-буллезные	Высыпания по типу везикул при ветряной оспе	9–15 %	Взрослые	Легкие	До или 0–14 дней
Ливедо, пурпура, некроз кожи	Высыпания по типу сетчатого ливедо, пурпуры, некроз кожи конечностей	4–9 %	Пожилые	Тяжелые	Через 10–14 дней

# Фиброз и цирроз печени

**Диагностика поражения печени у детей — важная задача, позволяющая предупредить прогрессирование болезни и развитие угрожающих жизни осложнений.**



**Андрей Николаевич СУРКОВ**

Д.м.н., зав. отделением гастроэнтерологии стационара для детей, зав. отделом научных основ метаболических нарушений НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «ЦКБ РАН», профессор кафедры факультетской педиатрии ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России



**Елена Владимировна КОМАРОВА**

Д.м.н., зам. руководителя по экспертизе инновационных методов лечения и реабилитации, главный научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «ЦКБ РАН», гастроэнтеролог



**Елена Владимировна КАЙТУКОВА**

К.м.н., зам. руководителя по медицинской деятельности, руководитель консультативно-диагностического центра для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «ЦКБ РАН», старший научный сотрудник, гастроэнтеролог

## АКТИВАЦИЯ ПРОЦЕССА

Фиброз печени — прогрессирующее патологическое состояние, характеризующееся диффузным отложением продуктов внеклеточного матрикса (ВКМ); перестройкой нормальной архитектоники; изменением сосудистой системы органа с образованием внутрипеченочных сосудистых анастомозов. Одну из ведущих ролей в печеночном фиброгенезе выполняют звездчатые клетки печени (ЗКП), накапливающие в здоровом органе витамин А. Под воздействием различных триггеров (вирусы, алкоголь, аутоиммунные состояния, холестаз, нарушения обмена веществ и др.) происходит активация ЗКП с увеличением на их поверхности рецепторов к цитокинам, стимулирующим пролиферацию и фиброгенез. Активация ЗКП осуществляется путем воздействия на них различных медиаторов: активных форм кислорода, ацетальдегида, инсулиноподобного фактора роста-1, тромбоцитарного фактора роста, фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста-β1 (ТФР-β1), фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-1, оксида азота, эндотелина-1, интерферона-γ и др. Активированные ЗКП — главные продуценты компонентов ВКМ, таких как коллагены I, III и IV типов, фибронектин, ламинин и др. В то же время ЗКП способны синтезировать и матриксные металлопротеиназы (ММП) из семейства цинк-зависимых эндопептидаз с антифибротическим действием. Протеолитическая активность ММП может быть блокирована их тканевыми ингибиторами (ТИМП) — группой специфических белков, также секретируемых ЗКП. Таким образом, ЗКП играют основную роль не только в синтезе фиброзной ткани, но и в ее разрушении. Интенсивность и направленность каскада молекулярных реакций с участием этих биологически активных соединений определяют состав и особенности метаболизма ВКМ. При прогрессировании патологического процесса в пространстве Диссе образуется

патологический коллагеновый матрикс (феномен капилляризации синусоидов), препятствующий нормальному обмену веществ между кровью синусоидов и гепатоцитами, что усугубляет фибротические изменения в печени вплоть до развития цирроза (ЦП).

## БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ

Наиболее распространена пункционная биопсия печени (ПБП), выполняемая с помощью игл различного типа под ультразвуковым контролем. Значительно реже у детей проводят лапароскопически-ассистированные краевые резекционные биопсии. Гистологическое исследование гепатопунктата осуществляют, анализируя серийные ультратонкие срезы методом световой микроскопии. Для выявления соединительнотканых волокон обычно используют окраску пикрофуксином по методу Ван-Гизона. Качество диагностики ПБП можно повысить при сочетании гистологического, гистохимического, иммуногистохимического, электронно-микроскопического и морфометрического методов исследования. Степень выраженности гистологической активности и стадию ФП принято определять в цифровом эквиваленте по специальным полуколичественным шкалам (Knodell, Ishak, METAVIR, Desmet). Однако морфологическая оценка всегда субъективна и зависит от опыта и квалификации патоморфолога, что может приводить к разночтениям в трактовке выраженности изменений при оценке одного биоптата разными специалистами (или при повторном исследовании образца ткани тем же специалистом). Кроме того, результат гистологического исследования не отражает баланс между синтезом и разрушением компонентов ВКМ, в связи с чем нельзя сделать адекватный вывод об интенсивности прогрессирования ФП.

При неоднородности поражения печени в проведении ПБП возможны «ошибки попадания», связанные с прохождением биопсийной иглы через участки, не отражающие общей гистопатологической картины. При некачественно полученном материале в пунктате могут быть обнаружены лишь единичные скопления гепатоцитов без компонентов матрикса или вовсе отсутствовать элементы печеночной ткани, что делает микропрепарат непригодным для исследования. Хотя одномоментное получение нескольких образцов ткани печени повышает информативность и точность морфологического исследования, повторные пункции иглы через паренхиму увеличивают степень травматизации органа, повышая риск геморрагических осложнений. У детей общее число осложнений несколько больше, чем у взрослых (4 %). Вот почему в педиатрии ПБП выполняют лишь в том случае, если иные, неинвазивные, методы исследования не позволяют установить точный диагноз и выраженность структурных изменений печени.

## МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Один из самых распространенных и наиболее чувствительных методов — ультразвуковое исследование (УЗИ) в режиме серой шкалы. Отсутствие противопоказаний, безболезненность, относительно

высокая информативность, доступность, сравнительно низкая стоимость позволяют считать УЗИ основным методом визуализации при обследовании детей с патологией печени. Применение цветового доплеровского картирования, импульсно-волнового и энергетического доплера, трехмерной реконструкции сосудов, а также ряда сложных методик, использующих принцип гармоники и контрастного усиления эхосигнала, дает возможность значительно повысить информативность УЗИ. Однако его специфичность остается невысокой: большая группа заболеваний печени сопровождается сходной УЗ-картиной, что часто не позволяет установить точный клинический диагноз и степень ФП. В последние годы для диагностики ФП у детей активно используют компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), позволяющую получать изображение органа в виде последовательных горизонтальных срезов. Важное достоинство КТ и МРТ — высокая степень стандартизации с возможностью стереотипной интерпретации томограмм, где бы они ни были выполнены. КТ и МРТ значительно меньше зависят от оператора, чем УЗИ, где качество диагностики определяется в значительной степени опытом исследователя. Однако вопрос об изме-

нении размеров печени при ее хронической патологии (особенно при болезнях накопления) остается спорным. Ведь в педиатрии отсутствуют четкие общепринятые возрастные нормативы и возможны индивидуальные особенности строения органа. Поэтому КТ-картина печени имеет различные варианты не только при патологии, но и в норме за счет изменения формы и объема ее долей и сегментов. При внутривенном введении контрастного вещества удается зафиксировать снижение его перфузии при фиброзе печени. Однако, несмотря на высокую информативность данного метода, большую сложность представляет идентификация регенераторных узлов в пораженной циррозом печени, которые достаточно сложно отличить от других очаговых образований. К недостаткам КТ и МРТ можно отнести их относительно высокую стоимость, лучевую нагрузку (в случае КТ) и стационарность аппаратуры, что не позволяет проводить исследование в операционной или палате.

Из-за изменения физических свойств печени при фиброзе перспективны косвенные и прямые методы определения плотности (или эластичности) ее парен-

*Продолжение на стр. 12 ▶*

Keep Life Flowing

## УМАН АЛЬБУМИН (UMAN ALBUMIN®)

**АЛЬБУМИН ЧЕЛОВЕКА ОЧИЩЕННЫЙ, ПОЛУЧЕННЫЙ ИЗ ПЛАЗМЫ**

**РАСТВОР ДЛЯ ИНФУЗИЙ**  
250 г/л в 50 мл (12,5 грамм)

**ФУНКЦИИ АЛЬБУМИНА**

- ОНКОТИЧЕСКОЕ ДАВЛЕНИЕ
- ГЕМОСТАТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ
- ПРОНИЦАЕМОСТЬ КАПИЛЛЯРОВ
- СТАБИЛИЗАЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ
- СОЛЮБИЛИЗАЦИЯ, ТРАНСПОРТИРОВКА, МЕТАБОЛИЗМ
- АНТИОКСИДАНТ
- ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ

**УМАН АЛЬБУМИН Терапевтические показания**

Восстановление и поддержание объема циркулирующей крови при выявлении дефицита объема и целесообразности использования коллоида.

«Кедрион С.п.А.»  
Лок. Аи Контри - 55051 Кастельвеккио Пасколи, Барга (Лужка) — Италия  
Тел.: +39 0583 767100 — Факс: +39 0583 766121  
www.kedriion.com

Представительство Кедрион С.п.А.  
Россия, 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 6, стр. 2  
Тел.: +7 (495) 212-90-91, e.petrova@kedriion.com

**MEDIPAL**  
Официальный дистрибьютор компании «Кедрион С.п.А.»

ООО «МЕДИПАЛ»  
Россия, 105082, Москва, ул. Ф. Энгельса, д. 75, стр. 21  
Тел.: +7 (499) 426-09-95  
www.medipal.ru info@medipal.ru

Реклама

## МИРОВАЯ ПРОБЛЕМА

COVID-19:  
взгляд дерматолога  
спустя два года

◀ Окончание, начало на стр. 10

кулы преобладают на туловище (но могут распространяться и на конечности), содержат серозный экссудат, способный со временем мутнеть и приобретать гнойный характер. Зуд встречается часто, но бывает слабым. Появление везикул связывают с гиперактивностью иммунной системы, вызывающей потенциальный цитокиновый шторм с участием кожи, а также с прямым цитопатическим воздействием SARS-CoV-2 на сосуды эндотелия. Требуется дифференциальная диагностика с ветряной оспой и кожными лекарственными реакциями, включая генерализованный экзантематозный пустилез.

## ЛИВЕДО, ПУРПУРА И НЕКРОЗ КОЖИ

Петехии, сливающиеся в пурпуру, имеют вид небольших пятен, не исчезающих при надавливании. Эти подкожные кровоизлияния развиваются по многим патофизиологическим причинам (тромбоцитопения, дисфункция тромбоцитов, нарушения свертываемости крови

и потеря сосудистой целостности). Геморагические высыпания (ГВ) — одни из самых редких при НКИ. По данным французского ретроспективного исследования, из 277 пациентов с поражениями кожи на фоне COVID-19 ГВ наблюдались лишь у 3 %, располагаясь диффузно на акральных участках или конечностях. У взрослых пациентов с COVID-19 и пурпурой продемонстрирована слабовоспалительная тромбогенная васкулопатия с отложением C5b-9- и C4d-компонентов системы комплемента и совместной локализацией спайковых гликопротеинов COVID-19 и C5b-9 и C4d в микроциркуляторном русле кожи. У больных НКИ описано также развитие сетчатого ливедо из-за нарушения тонуса сосудов и скорости кровотока по ним. Обычно такие поражения бывают легкими, проходящими и не связаны с тромбозомбическими осложнениями.

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ

С апреля 2020 г. стали появляться многочисленные публикации о том, что НКИ осложняется симптомокомплексом, напоминающим болезнь Kawasaki. Verdoni et al. сообщали, что за короткое время стали свидетелями 30-кратного увеличения заболеваемости кавасаки-подобным

(мультисистемным) синдромом, в основном у серопозитивных к SARS-CoV-2 детей. В мире он стал встречаться все чаще. MIS-C демонстрирует перекрывающиеся признаки болезни Kawasaki и синдрома токсического шока у небольшого числа детей с COVID-19.

Однако есть и несколько заметных отличий от болезни Kawasaki (пациенты старше, наличие абдоминальных симптомов, больше случаев вовлечения сердечно-сосудистой системы). Кожные симптомы болезни Kawasaki — это диффузная полиморфная сыпь (макуло-папулезная, многоформная экссудативная эритема или диффузная эритродермия). Аналогичные полиморфные высыпания наблюдаются и у пациентов с MIS-C. Кожные проявления — третьи по частоте у детей с MIS-C после желудочно-кишечных симптомов и лихорадки.

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Необходимы пациентам с тяжелыми общими симптомами COVID-19 и при цитокиновом шторме, которым может понадобиться госпитализация. Обычно это не относится к больным с изолированными поражениями кожи, если только они не связаны с общими симптомами и не сохраняются дольше

ожидаемого срока. При тяжелом течении НКИ могут наблюдаться снижение уровня альбумина (~75 %), повышение содержания С-реактивного белка (~60 %) и лактатдегидрогеназы (~60 %), лимфоцитопения. Пока не существует биомаркеров или их комбинации, достаточно чувствительных и специфичных для прогнозирования клинического течения COVID-19. У большинства детей с кожными проявлениями COVID-19 не было значимых отклонений в клиническом и биохимическом анализе крови (за исключением редко встречающегося и небольшого повышения D-димера в коагулограмме).

## ТЕРАПИЯ ВЫСЫПАНИЙ

Во многих публикациях сообщалось об использовании для лечения COVID-19 гидроксихлорохина, НПВП, лопинавира/ритонавира, тоцилизумаба, азитромицина и системных ГКС. Однако большинство кожных проявлений COVID-19 оказались саморазрешающимися и не реагировали на системную терапию. Есть немногочисленные сообщения об успешном использовании топических ГКС и системных антигистаминных препаратов. В большинстве публикаций в терапии MIS-C применяли внутривенные иммуноглобулины с положительным эффектом. 🌐

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Фиброз и цирроз  
печени

◀ Окончание, начало на стр. 11

химии. К первым относится измерение скорости кровотока в сосудах портальной системы, изменяющейся в зависимости от физических свойств печени. При доплерографии достаточно информативны в плане определения выраженности ФП пульсативный индекс селезеночной артерии и средняя скорость кровотока по воротной вене. Среди прямых методов определения плотности печени хорошо зарекомендовала себя магнитно-резонансная эластография (МРЭ), при которой генерируется прерывистая или постоянная волна сдвига, распространяющаяся в паренхиме печени. Визуализация волны осуществляется с помощью модифицированного фазоконтрастного МР-метода, после чего изображения обрабатываются при помощи алгоритма инверсии для получения количественной оценки плотности органа (эластограммы). Установлены не только высокая чувствительность (98 %) и специфичность (99 %) МРЭ по сравнению с биопсией печени в диагностике ФП, но и различия в плотности печени у пациентов с минимальным фиброзом по сравнению со здоровыми добровольцами, что до настоящего времени не удавалось продемонстрировать с помощью других методов. Важно, что выраженность стеатоза не влияет на плот-

ность печени, поэтому ценность МРЭ при сочетании ЦП и жировой дистрофии не снижается. МРЭ — единственный метод оценки плотности печени в целом как органа, позволяющий определять топографию распределения соединительной ткани, а также ее процент относительно массы всего органа, что исключительно важно для прогноза болезни.

Для диагностики стадии ФП активно применяется транзитная эластография печени (ТЭП), основанная на свойстве механического колебания распространяться с различной скоростью в средах с разной плотностью. Это позволяет охарактеризовать выраженность ФП, при котором увеличивается плотность органа и уменьшается его эластичность. Качество диагностики стадии ФП с помощью эластографии повышается при применении принципа мультизональности и предварительного УЗ-позиционирования (при очаговом поражении органа). Ограничения к проведению ТЭП служат избыток подкожной жировой клетчатки и стеатоз. Вместо стандартного датчика в педиатрии применяется специально разработанный детский. Для повышения качества диагностики каждой стадии ФП при помощи ТЭП необходима разработка общепринятых пороговых значений у детей, особенно при болезнях накопления.

## О ЧЕМ ГОВОРIT БИОХИМИЯ

Биохимические показатели фиброза печени могут быть лишь косвенными.

Пока нет специальных лабораторных сывороточных тестов для точного определения промежуточных стадий фиброза. Широкодоступные для исследования аминотрансферазы (АЛТ, АСТ) не отражают тяжести гистопатологических изменений в печени. Альтернативой могут служить различные диагностические шкалы комплексной оценки некоторых параметров, косвенно свидетельствующих об интенсивности фиброобразования в печени. Широкое распространение получила классификационная (дискриминантная) счетная шкала Bonacini (1997), учитывающая количество тромбоцитов, протромбиновое время в виде Международного нормализованного отношения (МНО) и соотношение уровней АЛТ/АСТ. Диапазон оценки колеблется от 0 до 11 баллов. У больных, набравших 7 и более баллов, можно с большой вероятностью предполагать выраженный фиброз или цирроз печени, а у набравших 5 баллов и менее — минимальный фиброз или его отсутствие без проведения ПБП. Однако эта шкала позволяет оценить выраженность фиброза печени весьма ориентировочно: специфичность метода составляет 98 % при чувствительности 46 %. Неинвазивная оценка коллагенообразования в печени и ее функционального состояния возможна с помощью белковосвязанного и свободного гидроксипролина, изоферментов глутатион-S-трансферазы, а также антитромбина III и D-димера, пиридинолина в моче, тромбомодулина, оксида азота, эндотелина-1, васкулоэндотелиального фактора

роста в плазме, дыхательных тестов с различными субстратами, мечеными <sup>13</sup>C (<sup>13</sup>C-галактозой и <sup>13</sup>C-амино-пиринном). Для определения активности фиброгенеза в печени предложен ряд диагностических панелей, включающих некоторые биохимические показатели и острофазовые белки (ФиброТест и АктиТест). Дискриминантные функции, выведенные на основе изменений уровней этих маркеров, отражают активность воспалительного процесса в печени и нарушение ее синтетической функции, что также позволяет косвенно судить о стадии ФП. Однако их использование существенно ограничивает синдром холестаза. Дальнейшее расширение показаний к применению этих тестов возможно только после проведения их сравнительных исследований с данными биопсии у больных хроническими формами патологии печени различной этиологии.

## СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

В последние годы предложено использовать прямые (истинные) серологические маркеры фиброобразования печени. Изменение их содержания в сыворотке крови позволяет судить об интенсивности процессов фиброгенеза и фибролиза. Это так называемые регуляторы соединительнотканного гомеостаза печеночной паренхимы — коллагеназы и их ингибиторы, продукты синтеза коллагена, гликопротеины и полисахариды, а также цитокины. 🌐

Список литературы находится в редакции