



Союз
педиатров
России

ISSN 1727-5776

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Педиатрическая фармакология

2016 / том 13 / № 2

On-Line версия журнала
www.pediatr-russia.ru
www.spr-journal.ru



2016

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 13/ № 2/ 2016

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

92 Л.С. Намазова-Баранова

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

95 М.А. Романова, А.В. Мордык, Е.А. Мерко, Е.С. Леонтьева
ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ХИМИОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С АКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

101 Г.Э. Яловега, А.А. Лебеденко, С.В. Мальцев, Т.С. Калмыкова, Л.А. Аверкина, А.Н. Посевина, А.О. Фуник, О.Е. Семерник, В.М. Новиковский, Е.В. Моргуль
ОСОБЕННОСТИ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЕЙ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

105 О.В. Решетько, К.А. Луцевич, Н.И. Клименченко
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: ПРИНЦИПЫ ТЕРАТОГЕНЕЗА И ТЕРАТОГЕННОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

116 А.А. Баранов, Н.И. Брико, Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Федосеенко
ПРАВОВЫЕ И ЭТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ НА ВАКЦИНАЦИЮ В РОССИИ: НЕОБХОДИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ ПОДХОДА

ДИАГНОСТИКА В ПЕДИАТРИИ

131 Е.А. Лигостаева, Н.А. Цурикова
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА У БОЛЬНОЙ СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

137 **МАЛЬЧИК С «АМБУЛАТОРНОЙ» ПНЕВМОНИЕЙ**

139 М.Г. Ипатова, Н.А. Финогенова, Ю.Г. Мухина, П.В. Шумилов, А.И. Чубарова
СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ШВАХМАНА–ДАЙМОНДА

143 Т.В. Слепцова, Е.И. Алексеева, К.В. Савостьянов, А.А. Пушков, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, О.Л. Ломакина, Р.В. Денисова, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова
ОПЫТ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ КАНАКИНУМАБОМ ПАЦИЕНТКИ С NLRP4-АССОЦИИРОВАННЫМ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ С ЭНТЕРОКОЛИТОМ

В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

149 Е.А. Вишнёва, Л.С. Намазова-Баранова, Л.Р. Селимзянова, А.А. Алексеева
РИНИТЫ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

158 **ХІХ КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»**

167 **ПО МАТЕРИАЛАМ ЕРА/UNEPISA И ІРА**

ПРЕСС-РЕЛИЗ

198 **ВСТРЕЧА ЭКСПЕРТОВ ПО РАЗРАБОТКЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ «НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ»**

201 **ДЕРМАТОЛОГИЯ: БОЛЕВЫЕ ТОЧКИ**

203 **СЕКРЕТЫ ПИЩЕВОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ**

207 **МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА**

211 **ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ**

ЮБИЛЕЙ

213 **ВАЛЕРИЙ ЮРЬЕВИЧ АЛЬБИЦКИЙ**

215 **ВЛАДИМИР КИРИЛЛОВИЧ ТАТОЧЕНКО**

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

216 **АЛЕКСАНДР ИОСИФОВИЧ САЛТАНОВ**

Кодеин в педиатрии: фармакология, проблемы назначения и использования

(По материалам Paul Andrzejowski, Will Carroll Codeine in Paediatrics: Pharmacology, Prescribing and Controversies. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2016;101:148-151 doi:10.1136/archdischild-2014-307286)

Кодеин — это препарат, который до недавнего времени широко применялся в лечении детей. Он был одобрен ВОЗ в качестве второй ступени в схеме обезболивания при онкологических заболеваниях и использовался для блокады послеоперационной боли или при приступах неконтролируемой боли. В последнее время его безопасность и эффективность поставлены под сомнение, что вызвано случаями смертельных исходов после аденотонзиллэктомии, которые связывают с использованием этого препарата. В результате

Управление по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (US Food and Drug Administration, FDA), Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и Агентство по регулированию лекарственных средств и изделий медицинского назначения Великобритании (UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) ввели значительные ограничения на применение данного препарата, а некоторые центры полностью исключили его из списка используемых лекарственных средств.

Общая педиатрия и медицина подросткового возраста

(По материалам сайта www.uptodate.com. Авторы подборки Alison G Hoppin, MD, Melanie S Kim, MD, Elizabeth TePas, MD, MS, Mary M Torchia, MD, Carrie Armsby, MD, MPH)

СКРИНИНГ НА ВЫЯВЛЕНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ

До 15% беременных женщин испытывают депрессию во время беременности или в послеродовом периоде. Перинатальная депрессия зачастую не распознается, при этом данная патология ассоциирована с такими неблагоприятными событиями, как преждевременные роды, нарушение роста нерожденного ребенка, низкая масса тела при рождении, а также ослабленная связь матери с ребенком. Систематический обзор, в котором сравнивали стандартное лечение с программой скрининга на выявление депрессии во время беременности (одно исследование) или после родов (четыре исследования), показал, что скрининг уменьшил распространенность депрессии после 3–5-месячного катамнестического наблюдения. Рекомендовано проводить профилактический скрининг на выявление депрессии во время беременности и спустя шесть недель после родов с последующим наблюдением, диагностикой и лечением. Наиболее широко используемым инструментом скрининга является Эдинбургская шкала послеродовой депрессии (10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale), которая также может быть использована при оценке дородовой депрессии. Такой подход согласуется с практическими рекомендациями, выпущенными Целевой группой профилактических услуг США, Американской коллегией акушеров и гинекологов, Национальным институтом здравоохранения и клинического совершенствования медицинской помощи Великобритании.

ОЦЕНКА ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ПО ПРОГНОЗИРОВАНИЮ РАЗВИТИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СКОЛИОЗА В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Определение степени риска прогрессирования заболевания является решающим фактором в ведении юношеского идиопатического сколиоза (ЮИС). Клинические факторы, используемые для прогнозирования риска развития заболевания, включают рентгенографические маркеры скелетной зрелости, возраст, пол, степень полового созревания, а также локализацию и тип искривления. Тем не менее, составить точный прогноз, основываясь только на клинических факторах, сложно. Прогностический тест ЮИС (AIS-PT, ScolioScore) представляет собой алгоритм, в ходе которого проводится анализ ДНК, выделяемой из образцов слюны, чтобы предсказать риск прогрессирования сколиоза у не достигших скелетной зрелости пациентов европеоидной расы с легкой формой сколиоза. При независимой оценке показатели AIS-PT не отличались у пациентов с прогрессированием искривления позвоночника и без такового. Независимые исследования других популяций также не смогли подтвердить валидность AIS-PT. Этот факт может быть связан с различиями тестируемых популяций, генетической изменчивостью или исключением из катамнестического наблюдения пациентов с непрогрессирующей формой сколиоза. Пока эти вопросы не будут решены, следует использовать клинические факторы для прогнозирования риска развития болезни у пациентов с ЮИС.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВЕСА У ПОДРОСТКОВ

Хирургия снижения веса — это важный способ решения проблемы тяжелой формы ожирения у подростков. Ранее этот подход был основан на результатах исследований у взрослых пациентов и на ретроспективном исследовании серии случаев у подростков. В настоящее время проспективное исследование доказывает надежность результатов хирургии снижения веса у подростков. Среди 242 подростков с тяжелой формой ожирения, подвергшихся хирургической коррекции веса, индекс массы тела (ИМТ) снизился на 27% за три года наблюдения. Показатели потери веса были одинаковыми у пациентов, прошедших процедуру обходного желудочного анастомоза, и у пациентов с рукавной (продольной) резекцией желудка. В результате хирургического вмешательства улучшилось качество жизни, а также разрешились или регрессировали сопутствующие заболевания, включая сахарный диабет 2-го типа, дислипидемию, артериальную гипертензию и нарушение функции почек.

АНАЛИЗ ЗАТРАТ ПОСЛЕ ВНЕДРЕНИЯ ПРАВИЛ ОЦЕНКИ РИСКА СЕРЬЕЗНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ

Применение Правил оценки риска повреждения голеностопа (Low Risk Ankle Rule, LRAR) в дополнение к обычному клиническому осмотру детей от 3 до 16 лет с острыми изолированными травмами голеностопного сустава может помочь определить повреждения, не требующие проведения рентгенографического исследования. Анализ затрат на примере более 2100 детей, которым проводилось обследование голеностопа в различных медицинских центрах, показал, что использование LRAR привело к значительному снижению общей стоимости лечения по сравнению со стандартной клинической практикой. Экономия была обусловлена снижением затрат на проведение рентгенограмм и уменьшением количества визитов в отделения ортопедии или неотложной помощи.

ПРОФИЛАКТИКА ПОЗИЦИОННОГО УПЛОЩЕНИЯ ЧЕРЕПА (ДЕФОРМАЦИОННОЙ ПЛАГИЦЕФАЛИИ)

Распространенность позиционного уплощения черепа (деформационной плагицефалии) возросла отчасти вследствие рекомендаций позиционирования грудных детей на спине во время сна для профилактики развития синдрома внезапной младенческой смерти (внезапная смерть от остановки дыхания). К дополнительным факторам риска относят ограниченную возможность поворота головы и снижение физической активности. В недавнем исследовании методом случайной выборки родители контрольной группы получили указания, как избежать возникновения синдрома внезапной младенческой смерти, а в основной группе в дополнение к вышеуказанным

рекомендациям родителям дали указания по созданию оптимальной для двигательной активности ребенка окружающей обстановки, советы по уходу и позиционированию ребенка. У детей основной группы наблюдались менее выраженные позиционное уплощение черепа и его асимметрия. Таким образом, создание обстановки, которая способствует спонтанной физической деятельности ребенка и стимулирует симметричное развитие моторной функции, может предотвратить или снизить степень позиционного уплощения черепа.

АКТИВНОСТЬ НА ОТКРЫТОМ ВОЗДУХЕ КАК СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ МИОПИИ У ДЕТЕЙ

Распространенность миопии возрастает на протяжении детского возраста, особенно в период полового созревания. Миопия часто прогрессирует с возрастом, а ее высокая степень ассоциируется с повышенным риском осложнений, угрожающих потерей зрения в зрелом возрасте (например, макулярная миопическая дегенерация и отслойка сетчатки). В недавнем исследовании 1913 учащихся из Китая были рандомизированы по группам в пределах своих школ. В основной группе ежедневно в течение 40 мин проводились дополнительные занятия на открытом воздухе. Показатель совокупной заболеваемости миопией по истечении 3 лет был ниже в основной группе по сравнению с контрольной (30 и 40%, соответственно). Это первое исследование, продемонстрировавшее эффективную стратегию профилактики данного заболевания. Увеличение времени, проведенного детьми на улице, — простейший метод, который можно предложить пациентам и их семьям в качестве стратегии по снижению риска развития и/или замедлению прогрессирования миопии.

ПРОФИЛАКТИКА ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В США потребление алкоголя детьми, в том числе подросткового возраста, — нередкое явление, которое влечет за собой смерть или тяжелые травмы. В августе 2015 года Американская академия педиатрии (ААП) выпустила клинический отчет, стимулирующий детских специалистов обсуждать вред алкоголя с детьми с возраста 9 лет, когда у них может сформироваться позитивное отношение к спиртному. ААП также рекомендует проводить скрининг детей, в том числе подростков, на употребление алкоголя с помощью специальных приборов, или в процессе скрининга на употребление наркотиков и психотропных веществ, либо, при недостатке времени, с помощью специального инструмента (вопросник), направленного на выявление потребления алкоголя: например, скринингового теста, состоящего из двух вопросов (разработан совместно с Национальным институтом по проблемам злоупотребления алкоголем и алкоголизма США).

М.А. Романова¹, А.В. Мордык¹, Е.А. Мерко², Е.С. Леонтьева¹¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация² Специализированная детская туберкулезная клиническая больница, Омск, Российская Федерация

Изучение связи сопутствующих заболеваний с переносимостью химиотерапии у детей с активным туберкулезом: результаты ретроспективного когортного исследования

Контактная информация:

Романова Мария Алексеевна, аспирант кафедры педиатрии ОмГМУ

Адрес: 644043, Омск, ул. Ленина, д. 12, тел.: +7 (3812) 23-01-84, e-mail: rmari1@mail.ru

Статья поступила: 18.01.2016 г., принята к печати: 26.04.2016 г.

Известно, что сопутствующие заболевания у взрослых больных туберкулезом способствуют развитию непереносимости химиотерапии. **Цель исследования:** изучить связь сопутствующей патологии у больных туберкулезом детей с переносимостью противотуберкулезной терапии. **Методы:** в сплошном ретроспективном когортном исследовании анализировали частоту возникновения нежелательных явлений (НЯ) на фоне стандартной (приказ МЗ РФ № 109) терапии противотуберкулезными препаратами. За НЯ считали лекарственные гепатиты, гастриты, нейротоксические и аллергические реакции. **Результаты:** проанализированы результаты лечения 231 ребенка с активным туберкулезом в возрасте от 0 до 14 лет, из них 186 (80,5%) — с сопутствующими соматическими заболеваниями. На фоне противотуберкулезной терапии в стационаре НЯ были зафиксированы у 69 (37%) детей с сопутствующей патологией и у 22 (49%) — в группе сравнения ($p = 0,200$). Различий в структуре НЯ между группами не обнаружено. Наиболее часто встречающимися НЯ были лекарственные гепатиты: всего развились у 58 (25%) детей. Риск развития НЯ на фоне противотуберкулезной терапии был ниже у девочек, выше — на фоне применения циклосерина и фторхинолонов. **Заключение:** наличие сопутствующих заболеваний у детей с активным туберкулезом не связано с развитием НЯ при применении противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: дети, активный туберкулез, химиотерапия, непереносимость, нежелательные явления, сопутствующие заболевания.

(Для цитирования: Романова М. А., Мордык А. В., Мерко Е. А., Леонтьева Е. С. Изучение связи сопутствующих заболеваний с переносимостью химиотерапии у детей с активным туберкулезом: результаты ретроспективного когортного исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (2): 95–100. doi: 10.15690/pf.v13i2.1549)

М.А. Romanova¹, A.V. Mordyk¹, E.A. Merko², E.S. Leont'eva¹¹ Omsk State Medical Academy, Omsk, Russian Federation² Specialized Children's TB Hospital, Omsk, Russian Federation

Study of association of concomitant diseases with chemotherapy tolerability in children with active tuberculosis: results of a retrospective cohort research

Background: It is known that concomitant diseases in adults with TB contribute to the development of intolerance to chemotherapy. **Objective:** Our aim was to examine the association of concomitant diseases in children with tuberculosis with TB treatment tolerability. **Methods:** Analyzing of the adverse events (AE) occurrence frequency in the background of the standard (RF Ministry of Health order № 109) treatment with anti-TB drugs in a continuous retrospective cohort research. AE were considered to be drug-induced hepatitis, gastritis, neurotoxic and allergic reactions. **Results:** The authors analyzed the results of treatment of 231 children with active TB at the age from 0 to 14 years, 186 (80.5%) of which had concomitant somatic diseases. On the background of anti-tuberculosis therapy in hospital, 69 (37%) children with concomitant diseases and 22 (49%) children of the comparison group ($p = 0.200$) had AE. Differences in the structure of AE between the groups were not found. The most common AE were drug-induced hepatitis: they occurred in 58 (25%) children. The risk of AE on the background of anti-TB therapy was lower among girls and higher during treatment with cycloserine and fluoroquinolones. **Conclusion:** Concomitant diseases in children with active TB are not associated with the development of AE on the background of the anti-TB drugs therapy.

Key words: children, active tuberculosis, chemotherapy, intolerance, adverse events, concomitant diseases.

(For citation: Romanova M. A., Mordyk A. V., Merko E. A., Leont'eva E. S. Study of association of concomitant diseases with chemotherapy tolerability in children with active tuberculosis: results of a retrospective cohort research. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (2): 95–100. doi: 10.15690/pf.v13i2.1549)

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время напряженность эпидемиологической ситуации по туберкулезу снижается [1, 2]. Однако дети ввиду особенностей иммунной и дыхательной системы, а также распространенности соматической и инфекционной патологии [3, 4] по-прежнему могут быть отнесены к группе риска развития туберкулеза [5–7]. Это связано с тем, что соматическая патология у детей рассматривается как фактор риска развития туберкулеза [7, 8].

Дети с туберкулезом, находясь на лечении в специализированных стационарах, как правило, получают массивную специфическую терапию. Это может приводить к возникновению большого числа нежелательных явлений (НЯ) на лекарственные препараты, увеличивать продолжительность стационарного этапа лечения [9, 10]. Непереносимости химиотерапии туберкулеза способствует сопутствующая патология (показано на примере взрослых пациентов) [9, 11]. Частота НЯ в ответ на химиотерапию туберкулеза, по данным разных авторов, колеблется от 47 до 83% (в зависимости от характеристик пациентов и режимов лечения): часто это гепато- или гастротоксические эффекты [12–14], у больных сахарным диабетом — гипогликемические реакции [15]. Связь конкретного противотуберкулезного препарата с НЯ фиксируют редко. Вместе с тем опубликованы данные о кардиотоксичности изониазида, а также о возникновении лекарственного гепатита при лечении рифампицином [16].

Целью нашего исследования было изучить связь сопутствующей патологии у больных туберкулезом детей с переносимостью противотуберкулезной терапии.

МЕТОДЫ

План исследования

Проведено сплошное ретроспективное когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- подтвержденный диагноз активного туберкулеза;
- возраст от 0 до 14 лет.

Критерии не включения: специфический процесс в фазе кальцинации без признаков активности (III диспансерная группа учета).

Источники данных

Проанализированы истории болезни всех детей, госпитализированных в Специализированную детскую туберкулезную клиническую больницу г. Омска в период с 2011 по 2013 г.

Исходы исследования

В качестве основного исхода исследования анализировали частоту возникновения в стационаре НЯ при химиотерапии больных туберкулезом детей в соответствии со стандартным режимом (приказ МЗ РФ № 109) [17]. НЯ считали лекарственные гепатиты, гастриты, нейротоксические и аллергические реакции.

Дополнительно определяли структуру форм туберкулеза у детей с сопутствующей патологией (соматической,

инфекционной) и без нее. Выделяли классы соматической патологии у детей с НЯ, возникшими на фоне применения противотуберкулезных препаратов.

Методы регистрации исходов

Гепатотоксические реакции регистрировали на основании повышения активности трансаминаз выше верхней границы нормы в биохимическом анализе крови после начала приема противотуберкулезных препаратов. Гастро- и нейротоксические реакции фиксировали по записям в историях болезни. Аллергические реакции констатировали на основании записей в истории болезни и/или по уровню эозинофилии (> 8%) в клиническом анализе крови (при отсутствии подтвержденного гельминтоза).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ОмГМА (протокол № 60 от 18.03.2014 г.).

Статистический анализ

Расчет необходимого объема выборки не производили. Обработка данных проведена с использованием пакета статистических программ «Биостат» (Россия). Описание количественных признаков выполнено с помощью медианы (25-го; 75-го перцентилей). Сравнение количественных признаков осуществлено при помощи критерия Манна–Уитни, качественных признаков — критерия χ^2 Пирсона; при числе наблюдений в одной из сравниваемых групп < 5 использован точный критерий Фишера. Анализ факторов риска развития НЯ проведен с помощью бинарной логистической регрессии, результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика данных

С 2011 по 2013 г. на стационарное лечение поступили 458 детей, из них 231 соответствовал критериям включения в исследование. Из числа детей, данные которых не были учтены в исследовании, 87 (38,3%) больных были в возрасте от 15 до 18 лет, 91 (40,1%) — лица с туберкулезом сомнительной активности, 49 (21,6%) человек отказались от лечения или нарушали режим (самовольно покидали стационар).

Из числа детей, результаты обследования и лечения которых были проанализированы, с сопутствующей патологией было 186 (80,5%), без таковой — 45 (19,5%) пациентов. Группы были сопоставимы по полу — девочек 102 (55%) и 22 (49%; $p = 0,581$) и возрасту — 8 (4; 12) и 7 (4; 9) лет, соответственно ($p = 0,293$). В социально-дезадаптированных семьях (у родителей-алкоголиков, употребляющих сильнодействующие наркотические препараты, находящихся в местах заключения, а также из малообеспеченных или неполных семей, домов ребенка, опекаемые) воспитывались 111 (60%) детей с сопутствующими заболеланиями и 24 (53%) ребенка без таковых ($p = 0,544$).

В группе больных с сопутствующей патологией болезни системы кровообращения были диагностирова-

ны у 55 (30%), болезни органов пищеварения — у 16 (9%), органов дыхания — у 26 (14%), мочеполовой системы — у 29 (16%), нервно-психической сферы — у 48 (26%), костно-мышечной системы и соединительной ткани — у 46 (25%), кожи — у 15 (8%), глаз — у 30 (16%), эндокринной системы — у 11 (6%) детей. Инфекционные и паразитарные заболевания обнаружены у 46 (25%), анемия — у 21 (11%) пациента.

Структура клинических форм активного туберкулеза у детей в сравниваемых группах не различалась (табл. 1). У подавляющего числа больных был диагностирован туберкулез органов дыхания, а в их числе — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов.

Частота использования в стационаре различных противотуберкулезных препаратов у детей с сопутству-

ющими заболеваниями и в группе сравнения не различалась (табл. 2). Практически всем детям назначали гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК), рифампицин, пиразинамид; этамбутол получали 2/3 больных, парааминосалициловую кислоту (ПАСК) — каждый третий ребенок, канамицин и протионамид — каждый четвертый.

Основные результаты исследования

НЯ в результате противотуберкулезной терапии были зафиксированы у 69 (37%) детей с сопутствующей патологией и у 22 (49%) — без нее ($p = 0,200$). Структура НЯ в сравниваемых группах не различалась (табл. 3). Наиболее часто регистрировали развитие лекарственных гепатитов (у 58; 25%) и аллергических реакций (у 46; 20%).

Таблица 1. Структура клинических форм активного туберкулеза у детей в сравниваемых группах

Показатели	Сопутствующая патология (+), абс. (%)	Сопутствующая патология (-), абс. (%)	<i>p</i>
Туберкулез органов дыхания	169 (91)	44 (98)	0,214
ТВГЛУ	129 (69)	35 (78)	0,350
ПТК	21 (11)	7 (16)	0,595
Очаговый туберкулез	5 (3)	1 (2)	0,668
Инфильтративный туберкулез	8 (4)	1 (2)	0,448
Казеозная пневмония	1 (1)	-	0,805
Туберкулема легких	3 (2)	-	0,520
Туберкулезный плеврит	2 (1)	-	0,648
Внелегочный туберкулез	5 (3)	-	0,335
Генерализованный туберкулез	12 (6)	1 (2)	0,240

Примечание. ТВГЛУ — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, ПТК — первичный туберкулезный комплекс.

Таблица 2. Противотуберкулезные препараты, использованные в стационаре у детей в сравниваемых группах

Препараты	Сопутствующая патология (+), абс. (%)	Сопутствующая патология (-), абс. (%)	<i>p</i>
Гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК)	175 (94)	45 (100)	0,200
Рифампицин	174 (94)	44 (98)	0,457
Пиразинамид	174 (94)	45 (100)	0,169
Парааминосалициловая кислота (ПАСК)	62 (33)	16 (36)	0,915
Стрептомицин	1 (1)	1 (2)	0,352
Канамицин	37 (20)	14 (31)	0,153
Протионамид	50 (27)	10 (22)	0,653
Фторхинолон	9 (5)	-	0,137
Циклосерин	10 (5)	5 (11)	0,287
Этамбутол	122 (66)	32 (71,1)	0,597

Таблица 3. Структура нежелательных явлений на фоне лечения противотуберкулезными препаратами детей в сравниваемых группах

Показатели	Сопутствующая патология (+), <i>n</i> = 186	Сопутствующая патология (-), <i>n</i> = 45	<i>p</i>
Лекарственные гепатиты, абс. (%)	42 (23)	16 (36)	0,107
Аллергические реакции, абс. (%)	36 (19)	10 (22)	0,823
Лекарственные гастриты, абс. (%)	5 (3)	1 (2)	0,668
Нейротоксические реакции, абс. (%)	4 (2)	-	0,418

Редкими были лекарственные гастриты (у 6; 3%) и нейротоксические реакции (у 4; 2%). Сочетанное развитие НЯ (≥ 2) отмечено у 18 (26%) больных с сопутствующей патологией и у 6 (27%) детей группы сравнения ($p = 0,867$).

Дополнительные результаты исследования

Анализ факторов риска развития НЯ на фоне противотуберкулезной терапии показал следующее (табл. 4). Относительно низкий риск был характерен для девочек (ОШ 2,59; 95% ДИ 1,50–4,45), относительно высокий — для больных, принимавших фторхинолоны (ОШ 5,75; 95% ДИ 1,17–28,33) и циклосерин (ОШ 3,33; 95% ДИ 1,10–10,10). По результатам многофакторного анализа, связь эндокринной патологии с риском развития НЯ не подтверждена (ОШ 0,144; 95% ДИ 0,018–1,148).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Связь сопутствующих заболеваний (соматических, инфекционных) с риском развития НЯ на фоне химиотерапии активного туберкулеза у детей не установлена.

Наиболее распространенными НЯ, возникшими на фоне противотуберкулезной терапии, были лекарственные гепатиты и аллергические реакции. Более низкий риск возникновения НЯ характерен для девочек, а более высокий — для пациентов, в лечении которых использовали фторхинолоны и циклосерин.

Обсуждение основного результата исследования

Частота возникновения НЯ на противотуберкулезную терапию, установленная у изучаемой нами когорты пациентов, соответствует данным, приведенным Л. В. Пановой и Е. С. Овсянкиной (39%) [18], но превышает результаты Н. П. Докторовой и соавт. (18%) [16]. В нашем исследовании также подтвержден факт преобладания в структуре НЯ гепатотоксических реакций [13, 14], тогда как гастро-токсический ответ встречался относительно редко, что не соответствует данным некоторых ранее выполненных исследований [15].

Туберкулез у детей в подавляющем большинстве случаев (80,5%) развивается на фоне разнообразной сопутствующей патологии. При этом, по нашим данным, явления

Таблица 4. Анализ факторов, связанных с развитием нежелательных явлений, на фоне химиотерапии больных туберкулезом детей в условиях стационара

Показатель	НЯ (-), n = 140	НЯ (+), n = 91	p
Возраст, годы, Me (25-й; 75-й перцентиль)	7,5 (3; 11)	8 (5; 10)	0,869
Девочки, абс. (%)	88 (71)	36 (40)	0,001
Неблагополучные семьи, абс. (%)	93 (66)	62 (68)	0,900
Сопутствующие болезни, абс. (%):	117 (84)	69 (37)	0,200
• болезни системы кровообращения	37 (26)	18 (20)	0,361
• болезни органов пищеварения	9 (6)	7 (8)	0,917
• болезни органов дыхания	15 (11)	13 (14)	0,544
• анемии	13 (9)	8 (9)	0,915
• болезни мочеполовой системы	20 (14)	9 (10)	0,434
• болезни нервно-психической сферы	29 (21)	19 (21)	0,892
• болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	32 (23)	14 (15)	0,222
• болезни кожи	8 (6)	7 (8)	0,747
• болезни эндокринной системы	10 (7)	1 (1)	0,030
• болезни глаз	18 (13)	12 (13)	0,899
• инфекционные и паразитарные заболевания	33 (24)	12 (13)	0,076
Клинические формы туберкулеза, абс. (%):			
• туберкулез органов дыхания	127 (91)	86 (95)	0,424
• туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	98 (70)	66 (73)	0,791
• первичный туберкулезный комплекс	16 (11)	12 (13)	0,846
• очаговый	4 (3)	2 (2)	0,557
• инфильтративный	6 (4)	3 (3)	0,497
• казеозная пневмония	-	1 (1)	0,394
• туберкулома легких	3 (2)	-	0,221
• туберкулезный плеврит	-	2 (2)	0,154
• внелегочной туберкулез	4 (3)	1 (1)	0,345
• генерализованный туберкулез	9 (7)	4 (5)	0,365
Противотуберкулезные препараты, абс. (%):			
• гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК)	133 (95)	87 (96)	0,916
• рифампицин	130 (93)	88 (97)	0,344
• пипразинамид	133 (95)	86 (95)	0,890
• парааминосалициловая кислота (ПАСК)	45 (32)	33 (36)	0,614
• стрептомицин	1 (1)	1 (1)	0,634
• канамицин	25 (18)	26 (29)	0,079
• протионамид	33 (24)	26 (29)	0,486
• фторхинолоны	2 (1)	7 (8)	0,0210
• циклосерин	5 (4)	10 (11)	0,026
• этамбутол	89 (64)	65 (71)	0,274

Примечание. НЯ (-)/(+) — группы детей, у которых НЯ не развились (-) или развились (+).

непереносимости химиотерапии туберкулеза не имели статистически значимой разницы в частоте встречаемости у детей с сопутствующей патологией и не имевших таковой.

Полученные нами результаты расходятся с данными других исследователей о связи сопутствующей патологии с переносимостью химиотерапии больных туберкулезом [9, 10]. В работах А. Н. Данилова и соавт. [22] установлена связь между наличием сопутствующей патологии и частотой развития побочных реакций, в работе Е. А. Цыганковой и соавт. [23] сопутствующие заболевания у детей рассматривали как фактор риска развития НЯ при химиотерапии туберкулеза. В проведенном нами исследовании при приеме противотуберкулезных препаратов данный факт не подтвержден.

В настоящем исследовании выявлено, что вероятность возникновения НЯ при применении противотуберкулезных препаратов выше у мальчиков, чем у девочек. В работах по изучению переносимости противотуберкулезной химиотерапии у детей разного пола данных о связи НЯ с риском развития их у мальчиков не обнаружено [18]. Однако в исследованиях по изучению переносимости химиотерапии у взрослых пациентов имеются указания на большую частоту развития НЯ на фоне химиотерапии туберкулеза у женщин [10].

Важно отметить, что дети с НЯ чаще принимали циклосерин и фторхинолоны. Высокая частота развития НЯ при применении резервных противотуберкулезных препаратов, по сравнению с препаратами первой линии лечения, была отмечена и ранее [19]. Кроме того, установлено, что возникновение ряда НЯ при применении фторхинолонов

может зависеть от возраста детей [20]. При этом лучшая переносимость препаратов этой группы зарегистрирована у людей молодого возраста без сопутствующей туберкулезу патологии [21].

Ограничения исследования

При анализе результатов лечения не учитывали дозировку противотуберкулезных препаратов, а только сам факт их назначения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Химиотерапия детей с активным туберкулезом осложняется развитием разнообразных НЯ в 39% случаев. Риск развития НЯ на фоне противотуберкулезной терапии в нашем исследовании не был связан с наличием у детей сопутствующей (соматической, инфекционной) патологии. Вместе с тем установлено, что риск развития НЯ был ниже у девочек и выше на фоне применения циклосерина и фторхинолонов. Наиболее часто проведение химиотерапии туберкулеза осложнялось развитием лекарственных гепатитов и аллергических реакций. В большинстве случаев отмечалось развитие одного НЯ на противотуберкулезные препараты.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди детей России // *Туберкулез и болезни легких*. — 2013. — Т. 90. — № 6. — С. 62–63. [Nechaeva OB. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu sredi detei Rossii. *Tuberk Biolezn Legkih*. 2013;90(6):62–63. (In Russ).]
2. Мордык А. В., Аксютин Л. П., Пузырёва Л. В. Современные международные и национальные концепции борьбы с туберкулезом // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. — 2013. — № 22(22). — С. 92–97. [Mordyk AV, Aksyutina LP, Puzyreva LV. Modern international and national concepts of fight against tuberculosis. *Dalnevost Z Infekc Patol*. 2013;(22(22)):92–97. (In Russ).]
3. Сухинин М. В. Заболеваемость детского населения мегаполиса в условиях модернизации здравоохранения // *Педиатрия*. — 2014. — Т. 93. — № 1. — С. 118–121. [Sukhinin MV. Zabolevaemost' detskogo naseleniya megapolisa v usloviyakh modernizatsii zdavookhraneniya. *Pediatriia*. 2014;93(1):118–121. (In Russ).]
4. Панова О. В., Стаханов В. А. Влияния хронической вирусной инфекции на состояние иммунной системы детей раннего и дошкольного возраста, больных туберкулезом // *Туберкулез и болезни легких*. — 2011. — Т. 88. — № 5. — С. 96–97. [Panova OV, Stakhanov VA. Vliyaniya khronicheskoi virusnoi infektsii na sostoyanie immunnnoy sistemy detei rannego i doshkol'nogo vozrasta, bol'nykh tuberkulezom. *Tuberk Biolezn Legkih*. 2011;88(5):96–97. (In Russ).]
5. Мордык А. В., Цыганкова Е. А., Пузырёва Л. В., Турица А. А. Туберкулез у детей Российской Федерации на современном

- этапе // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 3. — С. 27–30. [Mordyk AV, Tsygankova EA, Puzyreva LV, Turitsa AA. Tuberculosis in children in the Russian Federation at the present stage. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2014;11(3):27–30. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i3.1004.
6. Корецкая Н. М. Заболеваемость туберкулезом и динамика ее структуры у детей Красноярского края // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2013. — № 3(81). — С. 63–67. [Koretskaya NM. Tuberculosis morbidity and dynamics of its structure in children of Krasnoyarsk Region. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013;(3(81)):63–67. (In Russ).]
7. Корецкая Н. М. Туберкулез у детей и подростков в современных условиях // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2010. — № 2(62). — С. 105–109. [Koretskaya NM. Tuberculosis identification and clinics in children and teenagers in present conditions. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2010;(2(62)):105–109. (In Russ).]
8. Юхименко Н. В., Овсянкина Е. С., Кобулашвили М. Г. и др. Значение медико-социального статуса в развитии туберкулеза у детей в современных эпидемических условиях // *Туберкулез и болезни легких*. — 2012. — Т. 89. — № 8. — С. 30–33. [Yukhimenko NV, Ovsyankina ES, Kobulashvili MG, et al. Znachenie mediko-sotsial'nogo statusa v razvitii tuberkuleza u detei v sovremennykh epidemicheskikh usloviyakh. *Tuberk Biolezn Legkih*. 2012;89(8):30–33. (In Russ).]
9. Vilarica AS, Diogo N, Andre M, Pina J. Adverse reactions to antituberculosis drugs in in-hospital patients: Severity and risk factors. *Rev Port Pneumol*. 2010;16(3):431–451. doi: 10.1016/s0873-2159(15)30040-4.

10. Мордык А. В. Частота и патогенез неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты // *Вестник современной клинической медицины*. — 2010. — Т. 3. — № 1. — С. 13–21. [Mordyk AV. Frequency and pathogenesis of unfavourable adverse reactions of antituberculous preparations. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2010;3(1):13–21. (In Russ).]
11. Baghaei P, Tabarsi P, Chitsaz E, et al. Incidence, clinical and epidemiological risk factors, and outcome of drug-induced hepatitis due to antituberculous agents in new tuberculosis cases. *Am J Ther*. 2010;17(1):17–22. doi: 10.1097/MJT.0b013e31818f9eae.
12. Мордык А. В., Плеханова М. А., Мерко Е. А., Колташева Е. С. Частота неблагоприятных реакций химиопрепаратов при лечении туберкулеза у детей и подростков с выделением доли кардиотоксических реакций и факторы, влияющие на их развитие // *Туберкулез и болезни легких*. — 2011. — Т. 88. — № 1. — С. 39–43. [Mordyk AV, Plekhanova MA, Merko EA, Koltasheva ES. The frequency of adverse reactions of chemopreparations in the treatment of tuberculosis in children and adolescents, by identifying a proportion of cardiotoxic reactions and the factors influencing their development. *Tuberk Biolezni Legkih*. 2011;88(1):39–43. (In Russ).]
13. Боровицкий В. С. Эффективность и переносимость лечения по 2 б-режиму химиотерапии впервые выявленного деструктивного инфильтративного туберкулеза легких с использованием комбинированного противотуберкулезного препарата в лечебном учреждении федеральной службы исполнения наказания // *Пульмонология*. — 2013. — № 6. — С. 69–71. [Borovitskii VS. Effektivnost' i perenosimost' lecheniya po 2b-rezhimu khimioterapii vperve vyavlennoogo destruktivnogo infil'trativnogo tuberkuleza legkikh s ispol'zovaniem kombinirovannogo protivotuberkuleznogo preparata v lechebnom uchrezhdenii federal'noi sluzhby ispolneniya nakazaniya. *Pul'monologiya*. 2013;(6):69–71. (In Russ).]
14. Bloss E, Kuksa L, Holtz TH, et al. Побочные проявления связанные с лечением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, Латвия, 2000–2004 гг. // *Туберкулез и легочные заболевания*. — 2011. — Т. 2. — № 1. — С. 126–133. [Bloss E, Kuksa L, Holtz TH, et al. Pobochnye proyavleniya svyazannye s lecheniem tuberkuleza s mnozhestvennoi lekarstvennoi ustoychivost'yu, Latviya, 2000–2004 gg. *Tuberkulez i legochnye zabolovaniya*. 2011;2(1):126–133. (In Russ).]
15. Горшков И. П., Волынкина А. П., Мананникова В. И. Сахарный диабет и туберкулез: факторы взаимного отягощения // *Туберкулез и болезни легких*. — 2015. — № 5. — С. 69–70. [Gorshkov IP, Volynkina AP, Manannikova VI. Sakharnyi diabet i tuberkulez: faktory vzaimnogo otyagoshcheniya. *Tuberk Biolezni Legkih*. 2015;(5):69–70. (In Russ).]
16. Докторова Н. П., Морозова Т. И., Александрова Е. Н. Побочные реакции при лечении детей и подростков, больных туберкулезом // *Фтизиатрия и пульмонология*. — 2013. — № 2(7). — С. 36. [Doktorova NP, Morozova TI, Aleksandrova EN. Adverse reactions in treatment of children suffering from tuberculosis. *Ftiziatriya i pul'monologiya*. 2013;(2(7)):36. (In Russ).]
17. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». [Decree of the Ministry of Health of the Russian Federation № 109 dated March 21, 2003. «O sovershenstvovanii protivotuberkuleznykh meropriyatii v Rossiiskoi Federatsii» (In Russ).] Доступно по: <http://ftiza.su/category/prikazy-i-metodicheskie-rekomendatsii-potuberkulezu/page/4/>. Ссылка активна на 16.04.2016.
18. Панова Л. В., Овсянкина Е. С. Частота развития и виды побочных реакций на химиотерапию у подростков, больных туберкулезом // *Туберкулез и болезни легких*. — 2003. — Т. 80. — № 1. — С. 28. [Panova LV, Ovsyankina ES. Chastota razvitiya i vidy pobochnykh reaktzii na khimioterapiyu u podrostkov, bol'nykh tuberkulezom. *Tuberk Biolezni Legkih*. 2003;80(1):28. (In Russ).]
19. Бялик И. Б. Эффективность и переносимость интенсивной химиотерапии у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких при одновременном и равномерном в течение дня приеме противотуберкулезных препаратов // *Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция*. — 2014. — № 3(18). — С. 11–16. [Byalik IB. The efficacy and tolerance of the intensive anti-tuberculosis treatment at multidrug-resistant destructive pulmonary tuberculosis patients with simultaneous and equable during the day administration of antituberculous drugs. *Tuberkulez, legochnye bolezni, VICH-infektsiya*. 2014;(3(18)):11–16. (In Russ).]
20. Постников С. С., Семькин С. Ю., Нажимов В. П. Хондротоксичны ли фторхинолоны у детей? (20-летний опыт применения) // *Безопасность и риск фармакотерапии*. — 2015. — № 2(7). — С. 40–47. [Postnikov SS, Semykin SYu, Nazhimov VP. Chondrotoxicity of fluoroquinolones in children: yes or no? *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2015;(2(7)):40–47. (In Russ).]
21. ClinicalTrials.gov [Internet]. Controlled comparison of two moxifloxacin containing regimens in pulmonary tuberculosis (REMox TB) [cited 2016 Apr 16]. Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00864383?term=moxifloxacin±tuberculosis&rank=1>.
22. Данилов А. Н., Морозова Т. И., Докторова Н. П. Прогнозирование развития нежелательных явлений химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2015. — Т. 11. — № 4. — С. 576–582. [Danilov AN, Morozova TI, Doktorova NP. Prognosis of development of unfavorable phenomena of chemotherapy in patients with for the first time revealed tuberculosis of lungs. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2015;11(4):576–582. (In Russ).]
23. Цыганкова Е. А., Мордык А. В., Плеханова М. А. Лечение детей раннего возраста, больных туберкулезом, развитие неблагоприятных реакций на противотуберкулезную терапию: сравнительный анализ за 20-летний период / Сб. материалов российской научно-практической конференции «Социальные аспекты проблемы детского туберкулеза». — Омск; 2011. С. 46–63. [Tsygankova EA, Mordyk AV, Plekhanova MA. Lechenie detei rannego vozrasta, bol'nykh tuberkulezom, razvitie neblagopriyatnykh reaktzii na protivotuberkuleznuyu terapiyu: sravnitel'nyi analiz za 20 letnii period. (Conference proceedings) Rossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Sotsial'nye aspekty problemy detskogo tuberkuleza». Omsk; 2011. p. 46–63. (In Russ).]

Г.Э. Яловега¹, А.А. Лебеденко², С.В. Мальцев², Т.С. Калмыкова², Л.А. Аверкина², А.Н. Посевина², А.О. Фуник¹, О.Е. Семерник², В.М. Новиковский¹, Е.В. Моргуль²

¹ Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Особенности микроэлементного статуса у детей с острой крапивницей

Контактная информация:

Лебеденко Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детских болезней № 2 РостГМУ

Адрес: 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29, тел.: +7 (863) 250-40-43, e-mail: leb.rost@rambler.ru

Статья поступила: 11.01.2016 г., принята к печати: 26.04.2016 г.

Увеличение частоты встречаемости аллергических дерматозов, особенно у детей раннего возраста, является одной из актуальных проблем педиатрии. Развитие аллергических реакций может быть следствием изменения баланса микроэлементов в организме. **Цель исследования:** изучить особенности микроэлементного статуса у детей с острой крапивницей. **Методы:** в сравнительное исследование включали больных с острой крапивницей различной степени тяжести и здоровых детей (I и IIА группы здоровья). Изучение микроэлементного статуса осуществляли в пробах волос методом рентгенофлуоресцентного анализа. **Результаты:** у пациентов с крапивницей ($n = 40$) установлено более низкое содержание в волосах цинка (48 в сравнении со 146 мкг/г у 23 детей контрольной группы; $p < 0,001$) и кальция (447 и 2428 мкг/г, соответственно; $p = 0,001$), а также более высокое содержание серы (33 860 и 26 447 мкг/г, соответственно; $p = 0,001$) и калия (537 и 312 мкг/г, соответственно; $p = 0,001$). Различий в сравниваемых группах по содержанию в волосах железа, никеля, меди и хлора не обнаружено. Исключена и связь содержания микроэлементов с отягощенным наследственным аллергологическим анамнезом. **Заключение:** у детей с крапивницей установлено наличие дисмикроэлементоза, характеризующегося снижением содержания цинка и кальция, повышением концентрации серы и калия.

Ключевые слова: дети, крапивница, микроэлементы.

(Для цитирования: Яловега Г.Э., Лебеденко А.А., Мальцев С.В., Калмыкова Т.С., Аверкина Л.А., Посевина А.Н., Фуник А.О., Семерник О.Е., Новиковский В.М., Моргуль Е.В. Особенности микроэлементного статуса у детей с острой крапивницей. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (2): 101–104. doi: 10.15690/pf.v13i2.1550)

ОБОСНОВАНИЕ

Неуклонный рост распространенности аллергических болезней у детей раннего возраста — одна из актуальных проблем педиатрии [1]. Крапивница и отек Квинке занимают 2-е место по частоте после бронхиальной астмы среди всех аллергических заболеваний [2, 3]. Распространенность крапивницы среди взрослого населения составляет 1–5%, в детской популяции она достигает 6% [4]. Наиболее частыми причинами ее возникновения служат инфекции, применение лекарственных средств, пищевые аллергены и укусы перепончатокрылых насекомых [5].

В настоящее время наиболее изучены иммунные механизмы развития аллергических дерматозов, свя-

занные с нарушениями регуляции со стороны центральной нервной системы и патологическими изменениями органов желудочно-кишечного тракта [6, 7]. Вместе с тем известно, что на течение иммунологических процессов может влиять изменение баланса микроэлементов в организме. Такие нарушения могут приводить к формированию иммунодефицитных состояний и изменению окислительно-восстановительных процессов на клеточном уровне, что обуславливает развитие аллергических реакций [8].

В течение последних лет активно обсуждается влияние дисмикроэлементозов на здоровье детей [9, 10]. При этом распространенность дисбаланса микро- и макроэлементов среди российских детей в последние десяти-

G.E. Yalovega¹, A.A. Lebedenko², S.V. Mal'tsev², T.S. Kalmykova², L.A. Averkina², A.N. Posevina², A.O. Funik¹, O.E. Semernik², V.M. Novikovskiy¹, E.V. Morgul²

¹ Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Features of the microelement status in children with acute urticaria

Background: The increase in the occurrence of allergic dermatoses, especially in young children, is one of the urgent problems of pediatrics. The development of allergic reactions may be caused by changes in microelements balance of the body. **Objective:** Our aim was to study the features of the microelement status in children with acute urticaria. **Methods:** A comparative study included patients with acute urticaria of varying severity and healthy children (I and IIА groups of health). Study of microelement was carried out in hair samples by X-ray analysis. **Results:** The study revealed lower content of zinc in hair in patients with urticaria ($n = 40$) (48 compared to 146 mcg/g in 23 children of control group, $p < 0.001$). It also revealed lower content of calcium (447 and 2428 mcg/g respectively; $p = 0.001$) as well as higher content of sulfur (33860 and 26447 mcg/g respectively; $p = 0.001$) and potassium (537 and 312 mcg/g respectively; $p = 0.001$). Differences in the iron, nickel, copper, and chlorine content in hair in comparable groups were not detected. There was no association of microelements content with a burdened hereditary allergologic anamnesis. **Conclusion:** Children with urticaria have dismicroelemntosis, characterized by a decrease in zinc and calcium content, and an increase in the concentration of sulfur and potassium.

Key words: children, urticaria, microelements.

(For citation: Yalovega G. E., Lebedenko A. A., Mal'tsev S. V., Kalmykova T. S., Averkina L. A., Posevina A. N., Funik A. O., Semernik O. E., Novikovskiy V. M., Morgul' E. V. Features of the microelement status in children with acute urticaria. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (2): 101–104. doi: 10.15690/pf.v13i2.1550)

летия связана в основном с изменением рациона питания и неблагоприятной экологической обстановкой [11, 12].

Связь содержания микроэлементов с развитием аллергических болезней продемонстрирована в ряде исследований [13–15]. При анализе отдельных микроэлементов установлено, что в генезе аллергических заболеваний могут иметь значение дефицит хрома (аллергические поражения кожи, дерматит и экзема) [16, 17], меди (риск развития бронхиальной астмы, аллергодерматозов, витилиго) [16], кальция, селена, йода, марганца, цинка (формирование гиперреактивности бронхов у детей, влияние на степень тяжести течения атопического процесса и его длительность) [18]. Дисбаланс элементного статуса (снижение концентрации кальция, железа, никеля, меди при нормальном уровне цинка и натрия) был обнаружен у детей раннего возраста, страдающих обструктивным бронхитом [19]. Дефицит содержания эссенциальных элементов установлен более чем у 90% больных атопическим дерматитом, в т.ч. цинка — у 85%, серы — у 73%, кальция и железа — у 70% обследованных; избыток токсичных и потенциально токсичных элементов зарегистрирован у 2/3 детей, в т.ч. никеля — у каждого десятого [20]. Наряду с этим наличие и степень выраженности дисбаланса элементного статуса у детей с крапивницей ранее не изучали.

Целью нашего исследования было изучить особенности микроэлементного статуса у детей с острой крапивницей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено сравнительное исследование по типу «случай–контроль».

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты с установленным диагнозом «Острая крапивница»;
- возраст от 2 до 12 лет;
- проживание по месту проведения исследования (Ростовская обл.) не менее 2 лет.

Диагноз «Острая крапивница» верифицирован в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению крапивницы [21]. Активность крапивницы определяли при помощи шкалы UAS 7 (Urticaria Activity Score 7). Выраженность основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) оценивал сам пациент или его родители каждые 24 ч в течение 7 последовательных дней (табл. 1) [21].

Критерии невключения:

- персистирование уртикарных высыпаний более 6 нед;
- наличие аутоиммунных заболеваний.

Группу контроля составили дети I и IIA группы здоровья, постоянно проживающие в Ростовской обл. Их обследование проводили одновременно с основной группой на базе поликлинического отделения детской городской больницы № 2 г. Ростова-на-Дону.

Условия проведения

Исследование проводили в период с ноября 2014 по ноябрь 2015 г. на базе педиатрического отделения клиники РостГМУ, а также педиатрического соматического отделения детской городской больницы № 2 г. Ростова-на-Дону.

Лабораторные исследования

Анализировали содержание микроэлементов (S, Ca, Fe, Ni, Zn, Cl) в организме детей с острой крапивницей. Содержание микроэлементов определяли в пробах волос с затылочной части головы пациентов методом рентгенофлуоресцентного анализа (РФА) в модификации полного внешнего отражения (РФА ПВО, или Total reflected X-Ray Fluorescence analysis, TXRF) [22, 23]. Средняя длина исследуемых волос составила 2 см, что соответствует периоду накопления микроэлементов в течение ~1 мес [24].

Подготовку проб производили методом мокрого озоления. Навеску волос в 10 мг растворяли в азотистой кислоте в пропорции 1 мг на 10 мкл в течение 10 мин. Для ускорения процесса растворения пробирку с пробой выдерживали в муфельной печи при температуре 60°C в течение 15 мин. В 50 мкл раствора волос добавляли 10 мкл внутреннего стандарта ГСОПМ ионов ванадия с концентрацией 1 мг/см³, где ГСОПМ — государственный стандарт образцов растворимости материалов [24], и 40 мкл бидистиллированной воды. Подготовленные пробы были нанесены на кварцевую подложку в виде 3 капель по 10 мг в поочередной последовательности. Для полного закрепления раствора на поверхности подложки подготовленные пробы помещали в печь до полного высыхания на 10 мин. Обзорные рентгенофлуоресцентные спектры для K_α- и K_β-линий были зарегистрированы с помощью энергодисперсионного спектрометра АМРТЕК (Германия) с молибденовым анодом. Спектры регистрировали в диапазоне энергий от 0 до 36,91 кэВ, что соответствует диапазону определяемых элементов от S до Zn. Экспозиция регистрации спектра в одной точке составляла 300 с.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом РостГМУ (протокол № 19/14 от 11.12.2014 г.). От всех родителей было получено информированное письменное согласие на участие детей в исследовании.

Статистический анализ

Обработка данных осуществлена с помощью пакета статистических программ STATISTICA v. 7.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных данных выполнено с помощью медианы (25-й; 75-й процентиля). Различия величин количественных показателей в независимых выборках оценивали при помощи критерия Манна–Уитни. Результат сравнения считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Таблица 1. Оценка степени активности крапивницы с помощью шкалы UAS 7

Балл	Волдыри	Зуд
0	Нет	Нет
1	Легкая степень (< 20 волдырей/24 ч)	Легкая степень (присутствует, но не причиняет беспокойства)
2	Средняя степень (20–50 волдырей/24 ч)	Средняя степень (беспокоит, но не влияет на дневную активность и сон)
3	Интенсивные (> 50 волдырей/24 ч, или большие сливающиеся волдыри)	Интенсивный (тяжелый зуд, достаточно беспокоящий и нарушающий дневную активность и сон)

Таблица 2. Содержание микроэлементов (в мкг/г) в волосах здоровых детей и у пациентов с острой крапивницей

Показатель	Контрольная группа (n = 23)	Больные крапивницей (n = 40)	p
S	26 447 (20 527; 32 153)	33 860 (27 713; 37 670)	0,001
K	312 (230; 360)	537 (402; 719)	0,001
Ca	2428 (558; 6389)	447 (278; 1266)	0,001
Fe	70 (34; 170)	68 (34; 87)	0,228
Ni	17 (6; 22)	14 (8; 45)	0,814
Zn	146 (90; 190)	48 (23; 72)	0,001
Cu	18 (18; 22)	25 (19; 30)	0,145
Cl	1233 (781; 1563)	899 (443; 1337)	0,218

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 40 детей (21 девочка, 19 мальчиков) с острой крапивницей и 23 здоровых ребенка. Сравнимые группы были сопоставимы по полу — 21 (53%) и 12 (52%) девочек ($p = 0,813$) — и возрасту — $6,6 \pm 3,4$ и $6,5 \pm 3,3$ года, соответственно ($p = 0,967$). Легкая форма крапивницы (локальное поражение кожи, отсутствие или слабовыраженный зуд) диагностирована у 8 (20%), среднетяжелая (распространенное поражение кожи, выраженность зуда 2 балла) — у 28 (70%), тяжелое течение болезни (генерализованное поражение кожи, выраженный зуд) установлено у 4 (10%) детей основной группы. У 12 (30%) детей развитие острой крапивницы сочеталось с появлением признаков отека Квинке. У 2 пациентов имелся атопический дерматит, у 2 — аллергический ринит, у 1 — бронхиальная астма. Крапивница в более раннем возрасте отмечена у 20 (50%) детей. У 18 (45%) детей основной группы триггером крапивницы стали пищевые продукты, у каждого третьего — 12 (30%) — острая респираторная инфекция, у 6 (15%) — лекарственные препараты. В каждом десятом случае ($n = 4$) причину крапивницы установить не удалось.

Основные результаты исследования

Установлено, что у детей основной группы содержание цинка и кальция было ниже, а серы и калия — выше, чем в контрольной группе (табл. 2). Содержание в волосах таких микроэлементов, как железо, никель, медь и хлор, у детей в сравниваемых группах не различалось. Не было обнаружено различий и в содержании микроэлементов между пациентами с отягощенным и неотягощенным наследственным аллергологическим анамнезом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Установлено, что острая аллергическая реакция по типу крапивницы у детей характеризуется изменением микроэлементного состава, признаком которого является нарушение состава микроэлементов в волосах и, в частности, снижение содержания цинка и кальция.

Обсуждение основного результата исследования

Волосы были выбраны в качестве исследуемого биосубстрата вследствие способности к аккумулярованию микроэлементов на протяжении времени их роста. Следовательно, содержание микроэлементов в волосах является отражением их уровня в организме на протяжении длительного периода (последние 2–3 мес) времени [25]. Биосубстраты других видов (кровь, моча) активно участвуют в обмене веществ, а их состав зависит от особенностей питания. Как результат, колебания содержания

минералов в этих биосубстратах отражают состояние организма в ограниченный промежуток времени [25].

Сравнительный анализ результатов, полученных в настоящем исследовании, показал следующее. По данным корейских ученых, существует связь между степенью снижения концентрации цинка и степенью тяжести течения атопического дерматита [13], в то время как, по нашим данным, при острой крапивнице отмечается общее снижение данного микроэлемента, не зависящее от выраженности клинической симптоматики и распространенности кожных элементов. Сообщается также о сочетании хронической идиопатической крапивницы и сидеропенического синдрома [15], однако в нашем исследовании при острой крапивнице такой закономерности не обнаружено.

Достоверного отличия в содержании меди при острой крапивнице от контрольной группы нами не зарегистрировано, в то время как, согласно данным литературы, повышение содержания меди в организме предрасполагает к развитию аллергических болезней [16]. Кроме того, у пациентов с острой крапивницей нами отмечено снижение концентрации кальция, что согласуется с аналогичными изменениями, отмечаемыми при бронхиальной астме [18]. Следовательно, данный гипомикроэлементоз может являться универсальным индикатором развития аллергического процесса.

В ходе проведенного исследования значимых изменений в содержании никеля выявлено не было. Однако большинство авторов указывают на то, что избыток этого потенциально токсичного элемента может приводить к хронизации процесса, в частности при атопическом дерматите [20].

Ограничения исследования

Взятие волос у большинства пациентов производилось в весенне-летний период, что может в недостаточной мере отражать содержание микроэлементов в другие времена года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с крапивницей течение болезни характеризуется изменением содержания микроэлементов, проявляющееся снижением концентрации цинка и кальция, а также увеличением уровня серы и калия в волосах. Установленные особенности содержания микроэлементов не связаны со степенью тяжести болезни, а также с наличием отягощенного по аллергическим болезням анамнеза.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Собственные средства авторов исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 425 с. [Khaitov RM, Il'ina NI. *Allergologiya i immunologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 425 p. (In Russ.)]
2. Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология. — М.: Практическая медицина; 2010. 225 с. [Kolkhir PV. *Dokazatel'naya allergologiya-immunologiya*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2010. 225 p. (In Russ.)]
3. Лебедеко А.А. Клинико-фармакоэпидемиологический мониторинг и прогнозирование течения бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Ростов-на-Дону; 2012. 42 с. [Lebedenko AA. *Kliniko-farmakoepidemiologicheskii monitoring i prognozirovaniye techeniya bronkhial'noi astmy u detei* [dissertation]. Rostov-on-Don; 2012. 42 p. (In Russ.)]
4. Сизякина Л.П., Лебедеко А.А., Мальцев С.В. и др. Крапивница у детей: современный взгляд на проблему // *Медицинский вестник Юга России*. — 2015. — № 4. — С. 5–13. [Sizyakina LP, Lebedenko AA, Mal'tsev SV, et al. Urticaria in children: a modern view on the problem. *Meditsinskii vestnik Yuga Rossii*. 2015;4:5–13. (In Russ.)]
5. Горячкина Л.А., Борзова Е.Ю. Дифференциальная диагностика различных форм крапивницы и отеков Квинке // *Практическая пульмонология*. — 2004. — № 3. — С. 8–13. [Goryachkina LA, Borzova EYu. *Differentsial'naya diagnostika razlichnykh form krapivnitsy i otekov Kvinke*. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2004;3:8–13. (In Russ.)]
6. Коваленко Е.В., Саватеева В.Г. Характеристики иммунологических реакций при крапивнице у детей // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра РАМН*. — 2004. — Т. 1. — № 2. — С. 152–155. [Kovalenko EV, Savateeva VG. Immunological characteristics with urticaria in children. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra RAMN*. 2004;1(2):152–155. (In Russ.)]
7. Мальцев С.В., Сизякина Л.П., Лебедеко А.А., и др. Особенности адаптивного и врожденного иммунитета у детей с различными вариантами течения острой крапивницы // *Цитокины и воспаление*. — 2014. — Т. 13. — № 3. — С. 117–118. [Mal'tsev SV, Sizyakina LP, Lebedenko AA, Malakhova ME. Features of adaptive and innate immunity in children with variants of acute urticaria. *Tsitokiny i vospalenie*. 2014;13(3):117–118. (In Russ.)]
8. Васильева АА, Хакимова РФ. Острая крапивница и ангиоотек в практике семейного врача. *Вестник современной клинической медицины*. 2011;4:54–59. [Vasil'eva AA, Khakimova RF. Ostraya krapivnitsa i angiootek v praktike semeinogo vracha. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2011;4:54–59. (In Russ.)]
9. Завалина С.В., Скальный А.В., Ефимов С.В., Васькина Е.А. Многоэлементный портрет детей дошкольного возраста в условиях накопления кадмия // *Вестник Оренбургского государственного университета*. — 2006. — № 12. — С. 101–103. [Zavalina SV, Skal'nyi AV, Efimov SV, Vas'kina EA. Mnogoelementnyi portret detei doshkol'nogo vozrasta v usloviyakh nakopleniya kadmia. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2006;12:101–103. (In Russ.)]
10. Малкох А.В., Бельмер С.В., Карманов М.Е. Дефицит йода и его профилактика // *Вопросы детской диетологии*. — 2008. — Т. 8. — № 2. — С. 36–40. [Malkoch AV, Bel'mer SV, Karmanov ME, Konyukhova MB. Iodine deficiency and its prevention. *Voprosy detskoj dietologii*. 2008;8(2):36–40. (In Russ.)]
11. Сальникова Е.В., Осипова Е.А., Скальный А.В., и др. Влияние поступления микроэлементов из биосферы на элементный статус человека // *Вестник Оренбургского государственного университета*. — 2013. — № 10. — С. 21–24. [Sal'nikova EV, Osipova EA, Skal'nyi AV, et al. Effects of exposure to trace elements of biosphere element status of human. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013;10:21–24. (In Russ.)]
12. Тармаева И.Ю., Гаськова Н.П., Голышева Н.А. Особенности элементного статуса детского населения // *Сибирский медицинский журнал*. — 2011. — № 5. — С. 90–92. [Tarmaeva IYu, Gas'kova NP, Golyшева NA. Peculiarity of elementary status of children's population. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2011;104(5):90–92. (In Russ.)]
13. Kim JE, Yoo SR, Jeong MG. Hair Zinc Levels and the Efficacy of Oral Zinc Supplementation in Children with Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:558–562. doi: 10.2340/00015555-1772.
14. Витамины и микронутриенты для детей: аргументы и факты // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. — 2009. — № 1. — С. 58–61. [Vitaminsy i mikronutrienty dlya detei: argumenty i fakty. *Pediatrics. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2009;1:58–61. (In Russ.)]
15. Guarneri F, Guarneri C, Cannavo SP. Oral iron therapy and chronic idiopathic urticaria: sideropenic urticaria? *Dermatol Ther*. 2014;27(4):223–226. doi: 10.1111/dth.12122.
16. Быстрова Н.А., Конопля А.И., Шушкевич Д.Л., Анохин А.Ю. Роль микроэлементов в биохимических процессах. — Курск: КурГМУ; 2014. 85 с. [Bystrova NA, Konoplya AI, Shushkevich DL, Anokhin AYU. *Rol' mikroelementov v biokhimicheskikh protsessakh*. Kursk: KurGMU; 2014. 85 p. (In Russ.)]
17. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. — М.; 2004. 216 с. [Skal'nyi AV. *Khimicheskie elementy v fiziologii i ekologii cheloveka*. Moscow; 2004. 216 p. (In Russ.)]
18. Молокова А.В., Павленко Н.С., Ишкова Н.С. Микроэлементозы у детей с гиперреактивностью бронхов // *Медицина и образование в Сибири*. — 2014. — № 5. — С. 85. [Molokova AV, Pavlenko NS, Ishkova NS. Microelementosis at children with bronchial hyperreactivity. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2014;5:85. (In Russ.)]
19. Водовозова Э.В., Дубовой Р.М., Леденева Л.Н. Материалы II Международной научно-практической конференции «Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития». — М.; 2013. С. 55–59. [Vodovozova EV, Dubovoi RM, Ledeneva LN. Materialy II Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Meditsina: aktual'nye voprosy i tendentsii razvitiya» (Conference proceedings). Moscow; 2013. P. 55–59. (In Russ.)]
20. Проценко Т.В., Черновол А.С., Костюкова А.Г., Гончаренко К.В. Изменения состава микроэлементов в волосах при некоторых хронических дерматозах // *Журнал дерматовенерологии та косметологии им. М.О. Тарсуева*. — 2011. — Т. 4. — № 26. — С. 36–39. [Protsenko TV, Chernovol AS, Kostyukova AG, Goncharenko KV. *Izmeneniya sostava mikroelementov v volosakh pri nekotorykh khronicheskikh dermatozakh*. *Zhurnal dermatovenerologii ta kosmetologii im. M. O. Torsueva*. 2011;4 (26):36–39. (In Russ.)]
21. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с крапивницей. — М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; 2015. 32 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s krapivnitsei. Moscow: Rossiiskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov; 2015. 32 p. (In Russ.)]
22. Асланов А.М., Яловега Г.Э., Колмакова Т.С., Бржезинская М.М. Микроэлементный состав и ультраструктура желчных камней разного типа // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — № 3. — С. 21–25. [Aslanov AM, Yalovega GE, Kolmakova TS, Brzhezinskaya MM. *Mikroelementnyi sostav i ul'trastruktura zhelchnykh kamnei raznogo tipa*. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;3:21–25. (In Russ.)]
23. Martinez T, Lartigue J, Avila-Perez P, et al. Determination of lead in blood by TXRF and its correlation to environment lead. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*. 2004; 3:584–589. doi: 10.1016/s0168-583x(03)01754-3.
24. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Микроэлементы и микроэлементозы и их значение в детском возрасте // *Вопросы современной педиатрии*. — 2008. — Т. 7. — № 6. — С. 91–96. [Bel'mer SV, Gasilina TV. Microelements and microelementosis and their significance in childhood. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2008;7(6):91–96. (In Russ.)]
25. Рудаков И.А., Егорова Г.А., Скальный А.В., Шиц И.В. Коэффициент статистической нестабильности — дополнительный критерий при оценке результатов многоэлементного анализа волос // *Микроэлементы в медицине*. — 2006. — Т. 7. — № 4. — С. 1–6. [Rudakov IA, Egorova GA, Skal'nyi AV, Shits IV. Koeffitsient statisticheskoi nestabil'nosti — dopolnitel'nyi kriterii pri otsenke rezul'tatov mnogoelementnogo analiza volos. *Mikroelementy v meditsine*. 2006;7(4):1–6. (In Russ.)]