

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 59

6.2014

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Входит в базы данных Ulrich's Periodicals Directory и Google Scholar

Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор А.Д. Царегородцев

Зам. главного редактора В.В. Длин

Отв. секретарь В.С. Сухоруков

Научный редактор Е.А. Николаева

Зав. редакцией Т.В. Пантелюшина

А.Г. Антонов (Москва)
И.Л. Алимова (Смоленск)
Е.Н. Байбарина (Москва)
Л.С. Балева (Москва)
Е.Д. Белоусова (Москва)
С.В. Бельмер (Москва)
А.Ф. Виноградов (Тверь)
Д.Н. Дегтярев (Москва)
Г.М. Дементьева (Москва)
В.А. Доскин (Москва)
А.М. Запруднов (Москва)

Д.И. Зелинская (Москва)
Е.П. Карпова (Москва)
Е.С. Кешишян (Москва)
Б.А. Кобринский (Москва)
Ю.И. Кучеров (Москва)
И.В. Леонтьева (Москва)
Л.Н. Мазанкова (Москва)
С.И. Малявская (Архангельск)
Ю.Л. Мизерницкий (Москва)
П.В. Новиков (Москва)
И.М. Османов (Москва)

А.Н. Пампура (Москва)
Н.В. Скрипченко (Санкт-Петербург)
Е.В. Уварова (Москва)
М.А. Школьникова (Москва)
П.В. Шумилов (Москва)
П.Л. Щербаков (Москва)
М.Ю. Щербакова (Москва)
Anna Gardner (Sweden)
Richard G. Boles (USA)
Christer Holmberg (Finland)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.И. Широкова (Москва)
Л.В. Козлова (Москва)
С.Ф. Гнусаев (Тверь)
В.К. Козлов (Хабаровск)
В.М. Розин (Москва)

В.А. Анохин (Казань)
С.М. Гавалов (Новосибирск)
А.Н. Узунова (Челябинск)
Т.В. Заболотских (Благовещенск)
Л.М. Огородова (Томск)

М.С. Игнатова (Москва)
М.Ю. Никанорова (Дания)
О.Б. Черняховский (Москва)

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва,
Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-95-49
E-mail: redakciya@pedklin.ru
<http://www.ped-perinatology.ru>

«Российский вестник перинатологии и педиатрии» — научно-практический журнал, выходит 6 раз в год. Прежнее название «Вопросы охраны материнства и детства». Основан в 1956 г.

«Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii» is published 6 times a year
Founded in 1956

Перерегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-56436 от 11 декабря 2013 г.

Перепечатка материалов журнала невозможна без письменного разрешения редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность информации в материалах на правах рекламы.

Каталог «Роспечать»:

Индекс 73065
для индивидуальных подписчиков
Индекс 73066
для предприятий и организаций

Каталог «Пресса России»:

Индекс 43516
для индивидуальных подписчиков
Индекс 43519
для предприятий и организаций

Формат 60 × 84/8 Усл. печ. л. 12.
Тираж 3000 экз. Заказ № 152
Отпечатано в типографии
ООО «Пресс-Арт»
117587 г. Москва, Варшавское шоссе
д. 125Ж, стр. 3

ЮБИЛЕИ

В.К. Козлов. К 75-летию со дня рождения

В.В. Длин. К 60-летию со дня рождения

ПЕРЕДОВАЯ

Белозеров Ю.М., Брегель Л.В., Субботин В.М.
Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Малинина Е.И., Чернышева Т.В., Рычкова О.А.
Клиническая и прогностическая значимость обнаружения гиперэхогенного внутрисердечного фокуса у плода и новорожденного

Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Шишкина Т.Н., Михалев И.А., Арса А.В., Чеботаева Л.И.
Диагностика и лечение некротического энтероколита недоношенных

Леонтьева А.А., Ширинская О.Г., Лыскина Г.А., Подчерняева Н.С.
Поражение сердца и коронарных артерий при синдроме Кавасаки

Лыскина Г.А., Торбяк А.В.
Клинические особенности синдрома Кавасаки у детей, заболевших в возрасте до 6 месяцев

Шарыкин А.С., Попова Н.Е., Бадтиева В.А., Шильковская Е.В., Иванова Ю.М., Субботин П.А.
Пролапс митрального клапана у юных спортсменов

Каладзе Н.Н., Алешина О.К., Ревенко Н.А.
Влияние грелина на метаболические процессы и артериальное давление у детей

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

Якорнова Г.В., Краева О.А., Чарипова Б.Т., Занина Е.В.
Оценка особенностей перинатального периода у детей с экстремально низкой массой тела при рождении у женщин с преодоленным невынашиванием

КАРДИОЛОГИЯ

Леонтьева И.В., Макарова В.А., Термосесов С.А.
Синкопальные состояния у детей с гипертрофической кардиомиопатией

Садыкова Д.И., Фирсова Н.Н., Чиликина Ю.М., Абдуллина Ж.А.
Синдром удлиненного интервала Q—T с синкопальными состояниями

Сабирова Д.Р., Саидова В.Т., Миролюбов Л.М.
Преходящая полная атриовентрикулярная блокада с приступами Морганьи—Адамса—Стокса у ребенка после протезирования аортального клапана

НЕФРОЛОГИЯ И УРОЛОГИЯ

Морозов С.Л., Длин В.В.
Характер нарушения вегетативного тонуса и его коррекция у детей с гиперактивным мочевым пузырем

ANNIVERSARIES

4 V.K. Kozlov (on the occasion of the 75th birth anniversary)

6 V.V. Dlin (on the occasion of the 60th birth anniversary)

EDITORIAL

7 Belozеров Yu.M., Bregel L.V., Subbotin V.M.
Prevalence of congenital heart diseases in children at the present stage

REVIEWS OF LITERATURE

12 Malinina E.I., Chernysheva T.V., Rychkova O.A.
Clinical and prognostic significance of detecting an intracardiac echogenic focus in the fetal and neonatal heart

18 Kuchеров Yu.I., Zhirkova Yu.V., Shishkina T.N., Mikhalev I.A., Arsa A.V., Chebotaeva L.I.
Necrotizing enterocolitis in premature infants: Diagnosis and treatment

25 Leontyeva A.A., Shirinskaya O.G., Lyskina G.A., Podchernyaeva N.S.
Heart and coronary artery damage related to Kawasaki syndrome

32 Lyskina G.A., Torbyak A.V.
Clinical features of Kawasaki syndrome in infants less than 6 months of age

40 Sharykin A.S., Popova N.E., Badtieva V.A., Shilykovskaya E.V., Ivanova Yu.M., Subbotin P.A.
Mitral valve prolapse in young athletes

46 Kaladze N.N., Alyoshina O.K., Revenko N.A.
Effect of ghrelin on metabolic processes and blood pressure in children

ORIGINAL ARTICLES

PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

52 Yakornova G.V., Kraeva O.A., Charipova B.T., Zanina E.V.
The characteristics of a perinatal period in extremely low birth weight babies from women with overcome miscarriage

CARDIOLOGY

57 Leontyeva I.V., Makarova V.A., Termosessov S.A.
Syncope in children with hypertrophic cardiomyopathy

66 Sadykova D.I., Firsova N.N., Chilikina Yu.M., Abdullina Zh.A.
The long Q—T syndrome with syncope

70 Sabirova D.R., Saidova V.T., Mirolyubov L.M.
Transient complete atrioventricular block with Morgagni—Adams—Stokes attacks in a child after aortic valve replacement

NEPHROLOGY AND UROLOGY

74 Morozov S.L., Dlin V.V.
The pattern of autonomic tone disorder and its correction in children with overactive bladder

Обухова В.А., Длин В.В.

Факторы риска часторецидивирующего течения стероидчувствительного нефротического синдрома у детей

ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

Ерохина В.А., Троицкая Л.А., Харламов Д.А.,
Артемяева С.Б.

Особенности развития высших психических функций у детей и подростков с прогрессирующими миодистрофиями и врожденными структурными миопатиями

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Воропаева Я.В.

Отклонения в состоянии здоровья детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Грознова О.С., Леонтьева И.В., Тодорова О.В.

Силденафил в лечении артериальной легочной гипертензии

Алимова И.Л., Пашинская Н.Б., Никонова О.П.,
Евдокимов А.Н.

Классический узелковый полиартериит у ребенка раннего возраста

Суровцева А.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П.,
Пульман Н.Ф., Конев А.И.

Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам

Артамонов Р.Г., Глазунова Л.В., Бусова Е.С.,
Поляков М.В., Кирнус Н.И.

Синдром Казабаха—Мерритта, обусловленный каверномой воротной вены у мальчика 7 лет

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Балакирева Е.А., Неретина А.Ф., Чевардова Н.П.,
Черникова О.А.

Возможности диетотерапии при пищевой аллергии у детей раннего возраста

Денисова С.Н., Белицкая М.Ю., Сенцова Т.Б.,
Ревякина В.А., Ильенко Л.И., Богданова С.В.
Клиническая эффективность смесей на основе козьего молока с пребиотиками в питании детей с функциональными нарушениями пищеварения

Левчук Л.В., Бородулина Т.В., Санникова Н.Е.

Современный подход к назначению прикормов для ранней профилактики дефицитных состояний у детей первого года жизни

Авторский алфавитный указатель статей, опубликованных в 2014 г.

79 Obukhova V.A., Dlin V.V.

Risk factors of frequent relapses of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children

PSYCHONEUROLOGY

84 Erokhina V.A., Troitskaya L.A., Kharlamov D.A.,
Artemieva S.B.

The specific features of the development of higher mental functions in children and adolescents with progressive muscular dystrophies and congenital structural myopathies

EPIDEMIOLOGY

89 Voropaeva Ya.V.

Children's abnormalities associated with persistent thymic hyperplasia

CLINICAL OBSERVATIONS

93 Groznova O.S., Leontyeva I.V., Todorova O.V.

Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension

98 Alimova I.L., Pashinskaya N.B., Nikonova O.P.,
Evdokimov A.N.

Classical polyarteritis nodosa in an infant

103 Surovtseva A.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P.,
Pulman N.F., Konev A.I.

Anti-NMDA receptor encephalitis

106 Artamonov R.G., Glazunova L.V., Busova E.S.,
Polyakov M.V., Kirnus N.I.

Kasabach—Merritt syndrome caused by portal cavernoma in a 7-year-old boy

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

109 Balakireva E.A., Neretina A.F., Chevardova N.P.,
Chernikova O.A.

Possibilities of dietotherapy for food allergy in infants

114 Denisova S.N., Belitskaya M.Yu., Sentsova T.B.,
Revyakina V.A., Iliencko L.I., Bogdanova S.V.
Clinical efficacy of goat's milk-based formulas containing prebiotics in the feeding of infants with functional indigestion

120 Levchuk L.V., Borodulina T.V., Sannikova N.E.

A current approach to using additional foods for the early prevention of deficiency states in infants during the first year of life

127 Alphabetical author index of papers published in 2014

С Новым 2015 годом!

В.К. Козлов (к 75-летию со дня рождения)

10 октября 2014 г. исполнилось 75 лет директору Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН — НИИ охраны материнства и детства, заведующему кафедрой детских болезней Дальневосточного государственного медицинского университета, члену-корреспонденту РАН, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки Российской Федерации Владимиру Кирилловичу Козлову.

В.К. Козлов в 1964 г. окончил педиатрический факультет Хабаровского государственного медицинского института. Прошел путь от врача-педиатра Черновской районной больницы Читинской области до члена-корреспондента РАН, профессора. Владимир Кириллович работал врачом-педиатром (1964—1966), затем — заведующим детским отделением Черновской районной больницы Читинской области (1966—1968), заведующим поликлиникой больницы им. В.М. Истомина г. Хабаровска (1968—1969). С 1969 г. — ассистент кафедры госпитальной педиатрии Хабаровского государственного медицинского института, с 1981 г. и по настоящее время — заведующий кафедрой детских болезней Дальневосточного государственного медицинского университета.

В 1975 г. защитил кандидатскую диссертацию «Клинико-функциональные параллели при хронической пневмонии у детей», в 1986 г. — докторскую диссертацию «Клинико-иммунологические особенности острых пневмоний у детей в условиях Хабаровского края».

С 1989 по 1999 г. В.К. Козлов — директор Института охраны материнства и детства СО РАМН. После реорганизации института в 1999 г. — директор Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН — НИИ охраны материнства и детства. Становление института тесно связано с деятельностью В.К. Козлова как организатора и руководителя учреждения. За годы деятельности Владимира Кирилловича в должности директора институт стал ведущим научным учреждением в регионе, занимающимся проблемами охраны здоровья женщин и детей.

За успехи в научной работе в 1994 г. В.К. Козлову присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ». В 1999 г. Владимир Кириллович был избран членом-корреспондентом РАМН (с 2014 г. — член-корр. РАН).

Основным направлением научной деятельности В.К. Козлова являются фундаментальные и научно-прикладные исследования в области сохранения и укрепления здоровья беременных женщин, детей и подростков коренного и пришлого населения Дальнего Востока. Член-корр. РАН В.К. Коз-



лов — основатель и руководитель крупной научной школы, достигнувшей больших успехов в изучении механизмов осложнений беременности; механизмов нарушения функции иммунной системы и органов-мишеней у детей бронхолегочной патологией; механизмов формирования нефропатий у детей в современных экологических и социально-экономических условиях; нейроиммуноэндокринных механизмов нарушений соматического, психосоматического и репродуктивного здоровья подростков Приамурья. Результаты многолетних исследований, проводимых под руководством В.К. Козлова, позволили оценить роль репродуктивно значимых инфекций, опробовать и предложить родовспомогательным учреждениям новые методы дородовой и ранней диагностики внутриутробных инфекций.

Сферой научных разработок В.К. Козлова также стали клинико-лабораторные особенности дефицитных состояний у беременных женщин, детей и подростков. На основе этих исследований были разработаны алгоритмы диагностики и предложены схемы лечения и профилактики анемий с использованием методов коррекции микроэлементного статуса в условиях биогеохимического своеобразия Дальневосточного региона.

Большое внимание В.К. Козлов уделяет исследованиям в области пульмонологии. Им были выявлены региональные особенности распространенности, изучены клинико-морфологические, иммунологические и свободнорадикальные аспекты неспецифических воспалительных заболеваний легких у детей и др. На основе этих работ разработан дифферен-

циально-диагностический алгоритм хронических и рецидивирующих заболеваний бронхолегочной системы, обоснована эффективность применения индивидуальной иммунокоррекции.

Под его научным руководством изучены закономерности влияния экологических факторов Дальневосточного региона на состояние здоровья подростков, что позволило рекомендовать оптимальные методы профилактики, ранней диагностики, лечения и реабилитации; разработать и внедрить нормативные величины физического и полового развития подростков коренного и пришлого населения региона, параметров иммунной и эндокринной систем, микроэлементного статуса. В последнее время особый интерес В. К. Козлова вызывает клинико-экспериментальное исследование молекулярных механизмов формирования пневмо- и нефропатий, в том числе участие свободных радикалов в эмбриональном импринтинге токсического воздействия тяжелых металлов, способности ряда природных антиоксидантов корректировать нарушения органогенеза в системе дыхания и мочевой системе.

Проведенные исследования отражены в 600 научных печатных работах, обобщены в 18 монографиях, в том числе «Свободные радикалы, регуляторные пептиды и хронические воспалительные заболевания легких у детей» (Хабаровск, 2012), «Бронхиальная астма и персистенция цитомегаловируса у детей» (Хабаровск, 2012), «Микробиологические и патогенетические аспекты внебольничной пневмонии у детей» (Хабаровск, 2013) и «Анемические состояния

у беременных женщин» (Хабаровск, 2013), получены свидетельства на 4 патента на изобретения.

В. К. Козлов — высококвалифицированный врач, главный педиатр при представителе Министерства здравоохранения РФ по Дальневосточному федеральному округу, талантливый педагог. Под его руководством защищены 34 кандидатские и 13 докторских диссертаций. Его ученики возглавляют отделения и кафедры в ряде научных, лечебных и учебных учреждений России, ближнего и дальнего зарубежья. За большой вклад в развитие медицинской науки и подготовку высококвалифицированных специалистов Владимир Кириллович награжден медалью «Ветеран труда» (1999), Почетными грамотами СО РАМН (2000, 2009) и губернатора Хабаровского края (2004, 2006).

Одна из главных черт характера В. К. Козлова — постоянное стремление к новому. Он никогда не останавливается на достигнутом, всегда идет вперед. На всех этапах трудовой деятельности он проявил себя настоящим ученым, высококвалифицированным, инициативным и творческим специалистом, незаурядным организатором медицинской науки.

Друзья, коллеги и ученики желают Владимиру Кирилловичу крепкого здоровья, неиссякаемой энергии, счастья и дальнейших творческих достижений на благо науки!

Редколлегия журнала присоединяется к этим поздравлениям!

В.В. Длин (к 60-летию со дня рождения)

5 октября 2014 г. исполнилось 60 лет Владимиру Викторовичу Длину, доктору медицинских наук, профессору, руководителю отделения наследственных и приобретенных болезней почек, заместителю директора по научной работе Научно-исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

В. В. Длин родился в г. Дрогобыче Львовской области (Украина) в семье врачей (мать — педиатр, областной кардиоревматолог; отец — терапевт, военврач). В 1977 г. окончил с отличием педиатрический факультет Ивановского государственного медицинского института. Там же начал заниматься научной деятельностью — вначале на кафедре патологической анатомии, а затем на кафедре терапии. После окончания института работал в Красногорской детской больнице Московской области ординатором соматического отделения (с 1978 г.), уже через год стал районным детским нефрологом. Опыт и знания в детской нефрологии приобретал в совместной работе и под руководством проф. Л. Т. Тебловой (III Московский медицинский институт), проф. В. И. Наумовой (НИИ педиатрии РАМН), проф. М. С. Игнатовой в отделении нефрологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ. Начиная с 1981 г. последующая творческая судьба В. В. Длин была связана с Московским НИИ педиатрии и детской хирургии (ныне Научно-исследовательский клинический институт педиатрии).

Под руководством В. В. Фокеевой и Б. П. Мищенко Владимир Викторович в 1986 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клиническое значение ферментурии при заболеваниях почек у детей». С этого периода работа В. В. Длин полностью связана с отделением нефрологии МНИИ педиатрии и детской хирургии, в котором он прошел путь от врача-ординатора до руководителя отдела наследственных и приобретенных болезней почек (с 2006 г.). В 1993 г. В. В. Длин успешно защитил докторскую диссертацию на тему: «Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулирующей терапии», профессор с 2000 г. С 2008 г. Владимир Викторович одновременно является заместителем директора института по научной работе.



Под его руководством защищено 10 кандидатских и 2 докторские диссертации. Он автор более 550 опубликованных работ, в том числе 12 монографий и руководств, более 100 глав в различных руководствах и справочниках для врачей, 10 методических писем и пособий для врачей, более 10 изобретений, имеет более 30 публикаций за рубежом.

Владимир Викторович — заместитель главного редактора журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии», член Комиссии Росздравнадзора по доклиническому и клиническому исследованию лекарственных препаратов, эксперт педиатрической комиссии Фармкомитета Минздрава РФ, заместитель председателя оргкомитета ежегодного Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», с 2012 г. президент Ассоциации детских нефрологов России. В течение многих лет является членом Европейского общества детских нефрологов.

Проф. В. В. Длин — заслуженный врач РФ, награжден грамотами Минздрава РФ, значком «Отличнику здравоохранения», медалями.

Коллектив отдела наследственных и приобретенных болезней почек, коллеги и ученики сердечно поздравляют юбиляра и желают ему крепкого здоровья, неиссякаемого оптимизма, творческих успехов и исполнения всех намеченных планов.

Редколлегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» от всей души присоединяется к этим поздравлениям!

Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе

Ю.М. Белозеров, Л.В. Брегель, В.М. Субботин

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва; Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования

Prevalence of congenital heart diseases in children at the present stage

Yu.M. Belozеров, L.V. Bregel, V.M. Subbotin

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow; Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

По данным обширного метаанализа мировой литературы врожденные пороки сердца регистрировались с частотой 6 на 1000 родившихся живыми детей в 1930—1934 гг. с увеличением показателя до 9,1 на 1000 после 1995 г. По разным оценкам, частота врожденных пороков сердца после 2000 г. составляла от 4 до 10 на 1000 рожденных детей. Однако истинная распространенность указанных пороков может быть гораздо выше. Большинство авторов сходятся на мнении, что частота врожденных пороков сердца варьирует от 19 до 75 на 1000 родившихся живыми, при этом серьезные аномалии регистрируются с частотой 19,1—23,9 на 1000 рождений. Легкие дефекты многие кардиологи не относят к пороку, однако данное положение нуждается в дальнейшем изучении. Большое значение в определении распространенности врожденных пороков сердца имеют фетальная эхокардиография и генетические методы исследования. Даны таблицы хромосомных и моногенных синдромов, ассоциированных с аномалиями развития сердца.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, распространенность, фетальная эхокардиография, пренатальная диагностика, тяжесть порока, генетические синдромы.

An extensive meta-analysis of the world literature showed that congenital heart diseases were registered at a rate of 6 per 1,000 live births in 1930—1934 with its increase up to 9,1 per 1,000 after 1995. According to various estimates, the rate of congenital heart diseases was 4 to 10 per 1,000 births after 2000. However, the true prevalence of the above defects may be much higher. Most authors are in agreement that the rate of congenital heart disease varies between 19 to 75 per 1,000 live births; serious anomalies being registered at a rate of 19,1—23,9 per 1,000 births. Many cardiologists do not consider mild defects to be diseases; however, this statement calls for further investigation. Fetal echocardiography and genetic studies are of great importance in estimating the prevalence of congenital heart disease. Tables of chromosomal and monogenic syndromes associated with cardiac malformations are given.

Key words: children, congenital heart diseases, prevalence, fetal echocardiography, prenatal diagnosis, defect severity, genetic syndromes.

Врожденные пороки сердца составляют $\frac{1}{3}$ всех врожденных пороков развития и являются одной из основных причин младенческой смертности. При обширном метаанализе данных мировой литературы [1] врожденные пороки сердца регистрировались с частотой 6 на 1000 родившихся живыми детей в 1930—1934 гг. с ростом до 9,1 на 1000 после 1995 г. По разным оценкам, частота врожденных пороков сердца после 2000 г. составляла от 4 до 10 на 1000 рожденных детей [2]. Истинная распространенность пороков сердца может быть гораздо выше. По по-

казателям 62 регистров их частота может достигать 50 на 1000 родившихся живыми (см. рисунок).

Врожденный порок может быть распознан антенатально при ультразвуковом исследовании. Схема ультразвукового скринингового исследования в России регламентирована приказом МЗ РФ от 2 октября 2009 г. № 808н. Вначале порок сердца может быть заподозрен при увеличении толщины воротникового пространства плода при первом антенатальном скрининге на 12—14-й нед беременности, когда исключаются (либо выявляются) хромосомные аномалии и могут быть обнаружены наиболее грубые структурные дефекты органов. Если толщина воротникового пространства плода $\geq 3,5$ мм, то риск врожденного порока сердца в 4 раза выше, чем у плодов без этого признака [4]. Диагноз врожденного порока сердца у плода уточняется в срок 17—22 нед беременности, так как многие пороки сердца распознаются позже срока первого ультразвукового скрининга. Использование при этом цветового доплеровского картирования является чрезвычайно важным, поскольку позволяет определить пороки магистральных сосудов.

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:7–11

Адрес для корреспонденции: Белозеров Юрий Михайлович — д.м.н., проф., гл.н.с. отделения патологии сердечно-сосудистой системы Научно-исследовательского клинического института педиатрии 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Брегель Людмила Владимировна — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, зав. Центром детской кардиологии и ревматологии Иркутской областной детской клинической больницы, заслуженный врач РФ Субботин Владимир Михайлович — к.м.н., асс. той же каф., врач отделения ультразвуковой диагностики указанной больницы 664047 Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100

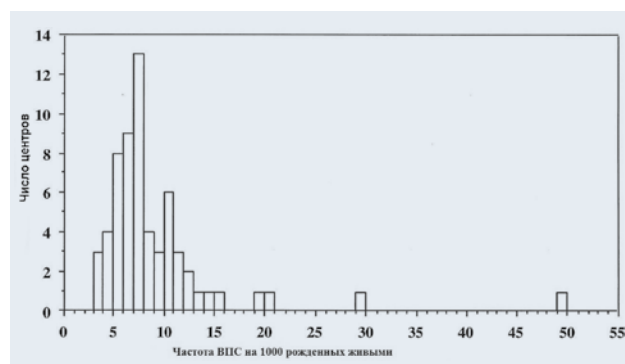


Рисунок. Гистограмма частоты врожденных пороков сердца (ВПС) на 1000 новорожденных по суммированным данным 62 центров [3].

Пренатальная ультразвуковая диагностика является одним из важных факторов снижения младенческой смертности от врожденных пороков сердца, однако разрешающая способность метода тесно связана с уровнем лечебного учреждения и квалификацией врача, выполняющего фетальную эхокардиографию. Средний уровень выявляемости пороков сердца в Европе при однократном ультразвуковом сканировании составляет 46%, при повторном — 56%, при повторных сканированиях в специализированных центрах — 95%. По данным детского кардиологического отделения клиники медицинского университета Сан-Франциско, среди младенцев с синдромом гипоплазии левых отделов сердца ($n=81$), поступивших за период 1999—2010 гг., антенатально диагноз был поставлен у 49 (60,5%), постнатально — у 32 [5]. С широким применением фетальной эхокардиографии значительно увеличилось число случаев выявления пороков сердца еще во время внутриутробного развития. Это особенно касается детей с так называемыми «дуктус» зависимыми пороками. Если такие новорожденные раньше погибали в первые часы—дни жизни, то благодаря установлению диагноза еще внутриутробно, кардиохирурги могут предупредить летальный исход [6].

Среди младенцев с пороками сердца доля недоношенных детей в 2 раза больше, чем в общей популяции новорожденных. Риск врожденных пороков сердца повышен для недоношенных, которые родились в результате спонтанных преждевременных родов. Риск высок именно в отношении аномалий сердца (из группы исключены хромосомные заболевания и множественные пороки развития) [7]. Вероятно, это связано с действием тератогенов, среди которых важную роль играют врожденные инфекции, которые служат одной из главных причин преждевременных родов.

Деление врожденных пороков сердца в зависимости от тяжести порока по J. I. Hoffman [8] следующее:

А. Тяжелые

1. Цианотические пороки сердца

1. d-транспозиция магистральных сосудов.
2. Тетрада Фалло, включая атрезию легочной артерии или отсутствие клапана легочной артерии.
3. Гипоплазия правого желудочка:
 - а) атрезия трикуспидального клапана;
 - б) атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой;
 - в) аномалия Эбштейна.
4. Гипоплазия левого желудочка:
 - а) атрезия аорты;
 - б) атрезия митрального клапана.
5. Единственный желудочек.
6. Двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка.
7. Общий артериальный ствол.
8. Тотальный аномальный дренаж легочных вен.
9. Критический стеноз легочной артерии.
10. Комбинированные нетипичные аномалии по типу двойного отхождения магистральных сосудов от левого желудочка, некоторые формы L-транспозиции магистральных артерий.

II. Ацианотические пороки

11. Атриовентрикулярная коммуникация.
12. Большой дефект межжелудочковой перегородки.
13. Большой открытый артериальный проток.
14. Критический или тяжелый стеноз аорты.
15. Тяжелый стеноз легочной артерии.
16. Критическая коарктация аорты.

В. Умеренной тяжести

1. Умеренный или тяжелый стеноз аорты или аортальная недостаточность.
2. Тяжелый стеноз или недостаточность легочной артерии.
3. Некритическая коарктация аорты.
4. Большой дефект межпредсердной перегородки.
5. Комплексная форма дефекта межжелудочковой перегородки.

С. Легкие

1. Небольшой дефект межжелудочковой перегородки.
2. Небольшой открытый артериальный проток.
3. Легкий стеноз легочной артерии.
4. Двустворчатый аортальный клапан без стеноза и недостаточности.
5. Маленький или спонтанно закрывающийся дефект межпредсердной перегородки.

В число регистрируемых дефектов межпредсердной перегородки не входит открытое овальное окно (дефект в области овальной ямки размером до 0,2 см), которое встречается у 15—30% взрослых, не сопровождается расстройствами гемодинамики, по этой причине не требует лечения и не влияет на продолжительность жизни. Например, двустворчатый аортальный клапан, наиболее распространенный порок, как правило, исключен из этой оценки. В указанное число пороков не входят мелкие дефекты межжелудочковой перегородки.

В число регистрируемых дефектов межпредсердной перегородки не входит открытое овальное окно (дефект в области овальной ямки размером до 0,2 см), которое встречается у 15—30% взрослых, не сопровождается расстройствами гемодинамики, по этой причине не требует лечения и не влияет на продолжительность жизни. Например, двустворчатый аортальный клапан, наиболее распространенный порок, как правило, исключен из этой оценки. В указанное число пороков не входят мелкие дефекты межжелудочковой перегородки.

родки, открытый артериальный проток у недоношенных, двустворчатый аортальный клапан, открытое овальное окно. Если включить детей с двустворчатым аортальным клапаном, число врожденных пороков сердца достигает 20,1 на 1000 родившихся живыми, а при учете всех мелких дефектов (аневризма межпредсердной перегородки, изолированные аномалии лобарных легочных вен, небольшой бессимптомный открытый артериальный проток, очень маленький дефект межжелудочковой перегородки) — 75 на 1000 [3].

Двустворчатый аортальный клапан связан со значительной заболеваемостью и смертностью в более позднем возрасте, его встречаемость составляет от 10 до 20 на 1000 населения в целом [9]. Недавними исследованиями установлена высокая степень наследуемости двустворчатого аортального клапана в изолированном виде или с другими сердечно-сосудистыми аномалиями, особенно в сочетании с обструкцией отточного тракта левого желудочка [10–12].

Если принимаются во внимание изолированная аневризма межпредсердной перегородки и персистирующая левая верхняя полая вена (каждый дефект встречается у 5–10 на 1000 новорожденных), то частота пороков сердца приближается к 75 на 1000 новорожденных. В свете вышеизложенного указанная частота является вполне реальной [3, 8].

В 2000 г. в мире общее количество новорожденных с врожденными пороками сердца составляло пример-

но 623000 (320000 — с простыми дефектами, 165000 — с умеренно сложными дефектами и 138000 — со сложными пороками сердца) [8].

Показательны результаты исследования EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies), в которое вошли данные регистров всех врожденных пороков развития у новорожденных стран Европы (1,5 млн рождений ежегодно из 22 стран) за 2003–2007 гг. [13]. Согласно данным этого исследования, серьезные врожденные пороки развития регистрировались с частотой 23,9 на 1000 рождений, из них 80% детей родились живыми, 2,5% — родились с врожденными аномалиями и умерли на 1-й неделе жизни, 2,0% — составили случаи мертворождения либо смерти плода после 20 нед гестации, 17,6% — прерывание беременности при пренатальной диагностике врожденного порока развития.

У большинства детей, родившихся с пороками сердца, нет других врожденных дефектов; в 25–40% случаев пороки сердца встречаются в ассоциации с другими аномалиями или как составная часть синдрома [14]. Кроме того, около 30% детей с хромосомными аномалиями имеют врожденный порок сердца [15]. Значительный процент пороков сердца связан с анеуплоидией или изменением числа хромосом (табл. 1), а также с моногенными генетическими синдромами (табл. 2). Эти данные свидетельствуют о том, что, несмотря на мультифакториальный генез

Таблица 1. Синдромы, связанные с хромосомной анеуплоидией или микроделецией

Синдром	Аномалии сердца	Частота ВПС, %	Другие клинические проявления
Трисомия 13 (Патау синдром)	ДМПП, ДМЖП, ОАП, СГЛЖ	80	Микроцефалия, голопрозэнцефалия, дефекты скальпа, тяжелая умственная отсталость, полидактилия, расщепление губы и неба, аномалии мочеполовой системы, пупочная грыжа, микрофтальмия
Трисомия 18 (Эдвардса синдром)	ДМПП, ДМЖП, ОАП, ТФ, ДОМС от ПЖ, КА, 2АК	90–100	Многоводие, искривленные ноги, гипертония, атрезия желчных путей, тяжелая умственная отсталость, диафрагмальная грыжа, пупочная грыжа
Трисомия 21 (синдром Дауна)	ДМПП, ДМЖП, АВК, ТФ	40–50	Гипотония, задержка развития, поперечная ладонная складка, эпикант
Моносомия X (синдром Тернера)	КА, 2АК, АС, СГЛЖ	25–35	Низкий рост, плоская грудь с широко расставленными сосками, перепончатая шея, лимфедема, первичная аменорея
47, XXУ (Клайн-фельтера синдром)	ОАП, ДМПП, ПМК	50	Высокий рост, гипоплазия яичек, задержка полового созревания, переменная задержка развития
22q11.2 делеция (Ди Георге синдром)	Перерыв дуги аорты, тип В, аномалии дуги аорты, общий артериальный ствол, ТФ	75	Гипоплазия тимуса и паращитовидных желез, иммунодефицит, низко расположенные уши, гипокальциемия, расстройство речи и трудности в обучении, почечные аномалии
7q11.23 делеция (Вильямса—Бейрена синдром)	Надклапанный АС, ПСЛА	50–85	Инфантильная гиперкальциемия, лицо эльфа, задержка развития, контрактуры суставов, потеря слуха

Примечание. Здесь и в табл. 2: ВПС — врожденный порок сердца; ДМПП — дефект межпредсердной перегородки; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки; ОАП — открытый артериальный проток; КА — коарктация аорты; АВК — открытый атриовентрикулярный канал; 2АК — двустворчатый аортальный клапан; АС — стеноз аорты; ТФ — тетрада Фалло; СГЛЖ — синдром гипоплазии левого желудочка; ДОМС от ПЖ — двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка; ПСЛА — периферический стеноз легочной артерии; ПМК — пролапс митрального клапана.

Таблица 2. Моногенные синдромы, ассоциированные с врожденными пороками сердца

Синдром	Аномалии сердца	Другие клинические проявления	Дефект гена
Нунан синдром	СЛА с дисплазией клапана, ДМПП, АВК, ГКМП, КА	Низкий рост, широкая шея, задержка развития, крипторхизм, лицевые аномалии	<i>PTPN11, KRAS, RAF1, SOS1</i>
Костелло синдром	СЛА, ГКМП, блокады проведения импульса	Низкий рост, задержка развития, грубые черты лица, носогубные папилломы, высокий риск карцином	<i>HRAS</i>
LEOPARD синдром	СЛА, блокады проведения импульса	Лентигеноз, гипертелоризм, аномалии гениталий, задержка роста, нейросенсорная глухота	<i>PTPN11, RAF1</i>
Аладжилла синдром	СЛА, ТФ, ДМПП, ПСЛА	Аномалии желчных протоков, холестаз, типичные черты лица, бабочкообразные позвонки, глазные аномалии, задержка роста, снижение слуха, подковообразная почка	<i>JAG1, NOTCH2</i>
Марфана синдром	Расслаивающая аневризма аорты, ПМК	Высокий рост, арахнодактилия, аномалии грудной клетки, сколиоз, эктопия хрусталиков, спонтанный пневмоторакс, стрии	<i>FBN1, TGFBR1, TGFBR2</i>
Холта—Орама синдром	ДМПП, ДМЖП, АВК,	Преаксиальные аномалии лучевой кости (дисплазия лучевой кости, аномалии большого пальца)	<i>TBX5</i>
Гетеротаксии синдром	ДОМС от ПЖ, d-TMC, АВК	Мальротация кишечника	<i>ZIC3, CFC1</i>
Чара синдром	ОАП	Дисморфические черты лица, аномалии пальцев	<i>TFAP2b</i>
CHARGE синдром	ДМПП, ДМЖП, клапанные дефекты	Колобома, атрезия хоан, задержка развития, аномалии половых органов и / или мочевыводящих путей	<i>CHD7, SEMA3E</i>

Примечание. СЛА — стеноз легочной артерии; АВК — открытый атриовентрикулярный канал; ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; d-TMC — d-транспозиция магистральных сосудов. Остальные сокращения см. табл. 1.

большинства врожденных пороков сердца и роль неблагоприятных факторов антенатального периода, генетическая составляющая оказывает весьма весомое влияние на распространенность пороков. На практике нередко нет возможности выполнить молекулярно-генетическое типирование при моногенно наследуемых пороках сердца и генетический дефект удается определить лишь у небольшого числа детей [16, 17].

Врожденные пороки сердца у взрослых

Огромные достижения в области медицинской и хирургической помощи детям с пороками сердца в течение последнего десятилетия сделали реальным увеличение продолжительности их жизни. По оценкам исследователей, в 2000 г. в мире в общей сложности было зарегистрировано 787000 взрослых, живущих с врожденным пороком сердца (368 800 — с простым дефектом, 302 500 — с умеренно сложным дефектом и 117 000 — с очень сложным пороком) [18, 19]. Эта оценка распространенности порока среди взрослого населения, скорее всего, занижена, так как многие взрослые пациенты выбыли из поля зрения для дальнейшего наблюдения. Было подсчитано, что население взрослых с врожденными пороками сердца в мире растет приблизительно на 5% в год и в 2005 г. превысило 1 млн [15]. Это означает, что число таких взрослых превысило число детей

с врожденными пороками сердца. В этой связи крайне важно обеспечить правильный уход и лечение этой растущей популяции пациентов, с особенностями ведения которых хорошо знакомы только врачи-педиатры и детские кардиологи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, большинство авторов сходятся во мнении, что частота врожденных пороков сердца варьирует от 19 до 75 на 1000 родившихся живыми [20—22], при этом серьезные врожденные пороки регистрируются с частотой 19,1—23,9 на 1000 рождений. Легкие дефекты сердца многие кардиологи не относят к пороку, однако данное положение нуждается в дальнейшем изучении. Большое значение в диагностике и определении распространенности пороков сердца имеют фетальная эхокардиография и генетические методы исследования. В то же время требуется разработка специальной системы наблюдения таких пациентов, которая могла бы обеспечить адекватный контроль за их состоянием, особенно с учетом специфичного характера проблем послеоперационного ведения после сложных процедур гемодинамической паллиативной коррекции на протяжении многих лет не только в детском, но и в старшем возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. *van der Linde D., Konnings E., Slager M. et al.* Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Cardiol* 2011; 58: 21: 2241—2247.
2. *Jones K.L.* Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 6th ed. Philadelphia, Pa: Saunders 2006; 634.
3. *Hoffman J.I., Kaplan S.* The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1890—1900.
4. *Jouannic J.M., Thieulin A.C., Bonnet D. et al.* Measurement of nuchal translucency for prenatal screening of congenital heart defects: a population-based evaluation. *Prenat Diagn* 2001; 31: 13: 1264—1269.
5. *Kipps A.K., Feuille C., Azakie A. et al.* Prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome in current era. *Am J Cardiol* 2011; 108: 3: 421—427.
6. *Feinstein J.A., Benson D.W., Dubin A.M. et al.* Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1 Suppl: S1—42.
7. *Laas E., Lelong N., Thieulin A.C. et al.* Preterm birth and Congenital Heart Defects: A population based study. *Pediatrics* 2012; 4: e829—e837.
8. *Hoffman J.I., Kaplan S., Liberthson R.R.* Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J* 2004; 147: 425—439.
9. *Ward C.* Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000; 83: 81—85.
10. *Cripe L., Andelfinger G., Martin L.J. et al.* Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 138—143.
11. *Loffredo C.A., Chokkalingam A., Sill A.M. et al.* Prevalence of congenital cardiovascular malformations among relatives of infants with hypoplastic left heart, coarctation of the aorta, and d-transposition of the great arteries. *Am J Med Genet* 2004; 124: 225—230.
12. *Lewin M.B., McBride K.L., Pignatelli R. et al.* Echocardiographic evaluation of asymptomatic parental and sibling cardiovascular anomalies associated with congenital left ventricular outflow tract lesions. *Pediatrics* 2004; 114: 691—696.
13. *Dolk H., Loane M., Garne E.* The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010; 686: 349—363.
14. Bernstein D. Evaluation of the cardiovascular system. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*: Philadelphia, Saunders, 2004: 1481—1488.
15. *Pierpont M.E., Basson C.T., Benson D.W. et al.* Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007; 115: 23: 3015—3038.
16. *Jenkins K., Correa A., Feinstein J. et al.* Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007; 115: 23: 2995—3014.
17. *Blue G.M., Kirk E.P., Sholler G.F. et al.* Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance. *Med J Aust* 2012; 197: 3: 155—159.
18. *Webb G.D., Williams R.G.* Care of the adult with congenital heart disease: introduction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1166.
19. *Williams R.G., Pearson G.D., Barst R.J. et al.* National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Research in Adult Congenital Heart Disease. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on research in adult congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 701—707.
20. *Houyel L., Khoshnood B., Anderson R.H. et al.* EPICARD Study group. Population-based evaluation of a suggested anatomic and clinical classification of congenital heart defects based on the International Paediatric and Congenital Cardiac Code. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 64.
21. *Richards A.A., Garg V.* Genetics of congenital heart disease. *Curr Cardiol Rev* 2010; 6: 2: 91—97.
22. *Bhardwaj R., Rai S.K., Yadav A.K. et al.* Epidemiology of Congenital Heart Disease in India. *Congenit Heart Dis* 2014; doi: 10.1111/chd.12220.

Поступила 22.09.14

Клиническая и прогностическая значимость обнаружения гиперэхогенного внутрисердечного фокуса у плода и новорожденного

Е.И. Малинина, Т.В. Чернышева, О.А. Рычкова

Тюменская государственная медицинская академия

Clinical and prognostic significance of detecting an intracardiac echogenic focus in the fetal and neonatal heart

E.I. Malinina, T.V. Chernysheva, O.A. Rychkova

Tyumen State Medical Academy

Гиперэхогенный внутрисердечный фокус — округлое образование повышенной эхогенности, которое обнаруживается в желудочках сердца плода в районе папиллярной мышцы или сухожильной хорды, совершает движения совместно с атриовентрикулярными клапанами, благодаря чему получило красочное название «гольфный мяч». Визуализируется чаще в раннем фетальном периоде при проведении пренатального ультразвукового скрининга на врожденные аномалии. Данную находку относят к числу ультразвуковых маркеров, клиническая значимость которых остается дискуссионной и неоднозначной на протяжении последних 20 лет. Представлены современные взгляды на причины и механизмы формирования гиперэхогенных внутрисердечных фокусов, динамику их изменений в ходе внутриутробного развития плода и после рождения ребенка.

Ключевые слова: дети, плод, сердце плода, ультразвуковой маркер, гиперэхогенный внутрисердечный фокус, «гольфный мяч».

The intracardiac echogenic focus, a small rounded hyperechogenic structure, which is found in the fetal cardiac ventricles in the region of their papillary muscles or chordae tendineae, executes motions together with the atrioventricular valves, so is colourfully named «a golf ball». It is more frequently visualized by prenatal ultrasound screening for congenital abnormalities in the early fetal period. This finding is assigned to ultrasound markers, the clinical value of which has remained debatable and ambiguous over the past 20 years. This paper gives the current views of the causes and mechanisms of intracardiac echogenic foci, the time course of their changes during intrauterine fetal development and after a baby's birth.

Key words: babies, fetus, fetal hear, ultrasound marker, intracardiac echogenic focus, «golf ball».

Активное внедрение в 80-е годы прошлого века в медицинскую практику ультразвукового исследования высокого разрешения значительно расширило диагностические и прогностические возможности детального изучения анатомии плода. Целью фетального ультразвукового исследования, помимо подтверждения жизнеспособности плода и определения гестационного возраста, является обнаружение возможных аномалий развития. Наличие таких структурных аномалий, как анэнцефалия, атрезия желчевыводящих путей, агенезия почек, несовместимые с жизнью критические пороки сердца и сосудов, имеет предсказуемые неблагоприятные исходы, о которых врач тактично предупреждает пациентку. Далее будущие родители совместно с врачом ультразву-

вуковой диагностики, акушером-гинекологом, генетиком, неонатологом, специалистом узкого профиля принимают решение о прерывании беременности либо рождении «особенного» ребенка и четком планировании дальнейших мероприятий по коррекции порока. Такая тактика является общепринятой в Европе и реализуется в большинстве крупных городов Российской Федерации.

Однако ситуация становится неясной при выявлении незначительных структурных отклонений у плода, которые к тому же могут исчезать в зависимости от срока беременности, — это так называемые «малые» ультразвуковые маркеры, когда врач не может однозначно объяснить этиологию, исход данной находки. К таким маркерам относятся кисты сосудистого сплетения, гиперэхогенный кишечник, расширение почечной лоханки, утолщение затылочной складки, укорочение бедренной или плечевой кости, вентрикуломегалия и т.д. Наиболее неоднозначным из них является гиперэхогенный внутрисердечный фокус, часто называемый в литературе «гольфный мяч».

Гиперэхогенные внутрисердечные фокусы в желудочках сердца плода были описаны более 20 лет

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:12–17

Адрес для корреспонденции: Малинина Елена Игоревна — асс. каф. детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии Тюменской государственной медицинской академии
Чернышева Татьяна Викторовна — к.м.н., доц. той же каф., засл. врач России, гл. внештатный специалист по детской кардиологии Департамента здравоохранения Тюмени
Рычкова Ольга Александровна — д.м.н., доц., зав. той же каф.
625023 Тюмень, ул. Одесская, д. 54

назад. Однако, несмотря на многие исследования, их клиническое значение, взаимосвязь с хромосомными аномалиями, врожденными пороками сердца или других органов, остаются противоречивыми.

Установлено, что общепопуляционная распространенность указанного феномена варьирует в широких пределах, по данным зарубежных авторов от 0,5 до 20,3% [1–5]. В России цифры распространенности гиперэхогенного внутрисердечного фокуса значительно ниже и составляют 1,83–6,9% [6–8]. Такая вариабельность цифр объяснима разными подходами к проведению исследований: часть авторов включает в исследование беременных разных перинатальных рисков [8–11], другие оценивают данные пренатального ультразвукового скрининга на разных сроках беременности [3, 12].

Что же представляет собой этот маркер? Гиперэхогенный внутрисердечный фокус — небольшое округлое образование диаметром 1–6 мм, повышенной эхогенности, сравнимой с эхогенностью кости плода. Оно локализуется на папиллярной мышце или сухожильной хорде сердца плода, не продуцирует акустической тени и чаще обнаруживается в левом желудочке [1, 4, 10, 13]. Впервые гиперэхогенные образования на папиллярной мышце в левом желудочке при расшифровке эхокардиограммы плода описал L. Allan в 1986 г. Данную находку назвали «гольфный мяч», или «горошина», так как образования совершали движения совместно с движениями атриовентрикулярных клапанов и выглядели как белые точки на эхокардиограмме [1]. По мнению большинства авторов, наилучшая визуализация гиперэхогенного внутрисердечного фокуса — апикальная четырехкамерная позиция сердца плода [12, 14, 15]. Если этот вид не выводится, то образование может остаться незамеченным. Кроме того, на визуализацию влияет цель и место проведения ультразвукового исследования плода [13], его положение в матке [15], толщина передней брюшной стенки [6, 13], квалификация врача [16].

Дальнейшие исследования этого феномена установили у одних пациенток способность «гольфного мяча» уменьшаться в размере и исчезать к рождению ребенка (32%) [1, 17], у других — сохраняться во время беременности (52–60%) [1, 6, 17] и после рождения ребенка (3–35%) [1, 4]. Чаще всего гиперэхогенный внутрисердечный фокус локализовался в левом желудочке (94%) [1–3, 11, 13, 15], реже — в правом (0–25%) [3, 14, 15], либо в обоих желудочках (1,5–7,6%) [3, 14] и крайне редко — в левом предсердии (0,0002%), что могло быть обусловлено наличием фиброзных нитей, идущих к коронарному синусу, или представлять нормальный вариант развития венозных клапанов [6]. Визуализировались обычно единичные фокусы (88%) [1, 4, 18], но некоторые авторы [3, 4] наблюдали и множественные фокусы — спарен-

ные, тройные и т.д., отмечая в ряде случаев атипичные фокусы огромных размеров — 7–9 мм.

Не всегда обнаружение гиперэхогенного внутрисердечного фокуса коррелировало с неблагоприятным течением перинатального периода [4]. Тем не менее, несомненно, что при дискуссионности значимости этого феномена каждый случай требует динамического наблюдения [1].

Предложены разные гипотезы образования и значения гиперэхогенного внутрисердечного фокуса. Первые работы о визуализации «гиперэхогенных внутрисердечных фокусов» у плодов с нормальным кариотипом были опубликованы в 80-е годы XX века. В 90-е годы стимулом к изучению частоты встречаемости хромосомных аномалий у плодов с гиперэхогенным внутрисердечным фокусом послужила работа морфологов D. Roberts и D. Genest. Авторами в ходе патологоанатомических исследований было установлено, что у плодов с аномальным кариотипом значительно чаще наблюдается кальцификация папиллярных мышц (при трисомии 21 в 16% случаев, при трисомии 13 — в 39%) [19].

В свете гипотезы о возможной корреляции хромосомных анеуплоидий и гиперэхогенного внутрисердечного фокуса важной является его взаимосвязь с другими факторами перинатального риска и сывороточными биохимическими маркерами врожденных аномалий — альфа-фетопротеином, хорионическим гонадотропином, протеином А, ассоциированным с беременностью (PAPP-A), незестерифицированным эстрадиолом.

Так, N. Anderson и соавт. установили, что изолированный гиперэхогенный внутрисердечный фокус несколько чаще регистрируется у плодов, матери которых старше 35 лет [20]. В то же время известно, что у женщин 40 лет индивидуальный риск синдрома Дауна у плода на 16-й нед беременности превышает соответствующий показатель у 20-летних в 1,6 раза. В связи с этим во многих странах женщины с «возрастной» беременностью направляются на инвазивную диагностику без предварительного определения в сыворотке крови концентрации биохимических маркеров [21].

Сывороточные маркеры возможных хромосомных aberrаций, в том числе трисомии 21, не являются специфичными, изменения в их уровне могут свидетельствовать о неблагоприятном состоянии плода, обусловленном нарушениями в фетоплацентарном комплексе при отсутствии хромосомной патологии. Кроме того, в I триместре скрининг на наличие болезни Дауна, к сожалению, не может проводиться у пациенток, у которых беременность наступила с помощью программы экстракорпорального оплодотворения, потому что развитие большого пула фолликулов, формирование множества желтых тел и достаточно частое наступление многоплодной бере-

менности приводят к непредсказуемым изменениям продукции не только половых гормонов, но и основных плацентарных белков, включая хорионический гонадотропин и PAPP-A [21, 22]. Вышеперечисленное ограничивает возможность установления корреляционных взаимосвязей обнаружения гиперэхогенного внутрисердечного фокуса с хромосомными aberrациями по уровню сывороточных маркеров.

Более значимыми для диагностики трисомии 21 являются такие ультразвуковые признаки, как гипоплазия носовой кости (41,9%), утолщение затылочной складки (25,0%), укорочение бедренной и плечевой кости (24,2%), умеренная вентрикуломегалия (15,3%), гиперэхогенный кишечник (12,9%), умеренная пиелоэктазия (12,1%), а также сердечные дефекты (33,1%) и пороки пищеварительной системы (26,6%). Установлено, что гиперэхогенный внутрисердечный фокус выявляется у плодов с трисомией 21 в 16,1% случаев [4, 5, 23].

Таким образом, если изолированный гиперэхогенный внутрисердечный фокус у пациенток моложе 35 лет при отрицательном биохимическом скрининге незначительно повышает риск трисомии 21 у плода и не требует проведения пренатального кариотипирования, лишь существенно увеличивая волнение и тревожность беременной [1, 23], то сочетание данного феномена с другими ультразвуковыми маркерами связано со статистически значимым риском по трисомии 21 (стандартизованный относительный риск 4,4; 95% доверительный интервал 3,2–6,0; $p < 0,05$) [2, 11, 24]. Среди плодов с положительным биохимическим скринингом I триместра стандартизованный относительный риск трисомии 21 был достоверно выше для плодов с гиперэхогенным внутрисердечным фокусом по сравнению с плодами без такового (3,5 против 0,80; $p = 0,012$) [11].

По другой гипотезе, в основе формирования гиперэхогенных внутрисердечных фокусов лежат диспластические процессы в соединительной ткани, в том числе в структурах сердца плода, обусловленные мультифакториальными причинами. Так, M. Odeh и соавт. считают, что 87,5% гиперэхогенных внутрисердечных фокусов, определяемых антенатально в желудочках сердца плода, обусловлены наличием зачатков аномально расположенных трабекул. По мнению D. Levy и H. Now и соавт., гиперэхогенный внутрисердечный фокус представляет собой агрегацию хордальной ткани, которая не подверглась фенестрации с образованием волокнистых тяжей во время эмбрионального развития атриовентрикулярного аппарата сердца плода [25].

Ряд исследователей полагают, что патоморфологическими субстратами гиперэхогенных внутрисердечных фокусов являются очаги микрокальцификации, образующиеся вследствие нарушений микроциркуляции терминальных ветвей коронарных

артерий и развития ишемических и дегенеративных изменений в папиллярных мышцах [3, 19, 26].

В ряде работ возможной причиной формирования этого феномена называется диастолическая дисфункция миокарда, связанная с нарушением его перфузии. Так, M. Fasio и соавт. отметили снижение соотношения E/A, зависящего от пиковых скоростей E-волны — раннего желудочкового наполнения и A-волны — активного предсердного наполнения как показателя диастолической функции желудочков, по данным фетальной эхокардиограммы. Они предполагают, что уменьшение преднагрузки происходит за счет низкого показателя активного расслабления миокарда плода или дисфункции клапанов в результате ишемических изменений не только в папиллярных мышцах, но и в миокарде, а гиперэхогенный внутрисердечный фокус является маркером этих изменений. Диастолическая дисфункция, по мнению авторов, может носить транзиторный характер либо сохраняться на протяжении первых 3 лет жизни по данным постнатальной эхокардиограммы и предшествовать развитию систолической дисфункции [17].

В последние годы обращает внимание высокая частота сочетания гиперэхогенного внутрисердечного фокуса с наличием вирусной и урогенитальной инфекции у матери, а также с ультразвуковыми признаками инфицирования органов плода, плаценты и плодных оболочек [7, 9, 27, 28], что делает перспективным исследование возможного влияния инфекционных факторов на нарушение микроциркуляции у плода с последующими структурными дегенеративными изменениями органов.

А. Н. Стрижаков и соавт. указывают, что сочетание инфекционного процесса генитального тракта у беременной с тремя эхографическими признаками (многоводием, маловодием, наличием гиперэхогенной взвеси в околоплодных водах, изменениями в плаценте, пиелоэктазией, вентрикуломегалией, гиперэхогенными включениями в печени, нарушениями ритма сердца у плода) является информативным критерием внутриутробного инфицирования плода [9].

И. В. Жуков связывает появление гиперэхогенных внутрисердечных фокусов в сердце плода с изменениями в иммунной системе. Известно, что иммунологическим взаимоотношениям матери и плода принадлежит значимая роль в адекватном функционировании системы мать—плацента—плод. Основным органом иммунной системы плода, бесспорно, является тимус. Течение гестационного процесса и внутриутробное состояние плода отражаются на гистоморфологическом строении тимуса, особенно при воздействии патологического агента в срок беременности 22–24 нед. Так, доказано, что на фоне угрозы прерывания, гестоза отмечаются повышение эхогенности паренхимы с наличием множественных гиперэхогенных включений в тимусе, его гипоплазия,

развитие дистрофических изменений, что сочетается с гемодинамическими нарушениями в плаценте. Гемодинамические расстройства приводят к нарушению кровоснабжения коронарных артерий, особенно во II триместре с образованием микрокальцификатов на папиллярных мышцах и хордах, визуализируемых как «гиперэхогенные внутрисердечные фокусы». Автор полагает, что гипоплазия тимуса встречается чаще ($p < 0,05$) у плодов с указанным феноменом и сопровождается формированием вторичных иммунодефицитных состояний после рождения [29].

В 2005 г. S. Tran и соавт. представили данные о корреляции частоты обнаружения гиперэхогенного внутрисердечного фокуса с расой матерей. Так, наиболее высокой оказалась распространенность фокуса в популяции азиатских женщин — 30,4%. A. Rebarber и соавт. подтвердили и дополнили вышеизложенное: плоды с гиперэхогенным внутрисердечным фокусом чаще обнаруживаются у азиаток японского (14,7%), ближневосточного происхождения (8,1%) и афроамериканок (6,7%) [30, 31].

Не менее важным направлением исследований явилось изучение возможной взаимосвязи формирования врожденной патологии сердца и гиперэхогенного внутрисердечного фокуса в сердце плода и динамики его изменений после рождения ребенка. Актуальность этих исследований обусловлена тем, что врожденные пороки сердца составляют 16—40% всех пороков и лидируют среди пороков, не диагностированных внутриутробно. Скрининг пороков сердца возможен в сроки гестации 12—14 нед путем выявления как самих пороков, так и их маркеров (расширение воротникового пространства > 3 мм, скорость кровотока в диастолу по венозному протоку < 2 см/с) [32].

На сочетание обнаружения гиперэхогенного внутрисердечного фокуса и врожденного порока сердца при ультразвуковой пренатальной диагностике указывают и отечественные, и зарубежные авторы. Так, при аномалии Эбштейна в срок 18 нед гестации был констатирован гиперэхогенный внутрисердечный фокус диаметром 4 мм в левом желудочке [33]; у 3 из 12 плодов с ультразвуковыми признаками общего атриоventрикулярного канала был обнаружен гиперэхогенный внутрисердечный фокус [34]; у 2 из 29 новорожденных с недиагностированным пренатально дефектом межжелудочковой перегородки наблюдался гиперэхогенный внутрисердечный фокус в левом желудочке [8]; 2 плода из 71 с указанным феноменом имели небольшой дефект межжелудочковой перегородки и тетраду Фалло по данным постнатальной эхокардиограммы [4]. В исследовании J. Staniczuk и соавт. из 25 плодов с нормальным набором хромосом и гиперэхогенным внутрисердечным фокусом лишь один имел порок сердца по данным постнатальной эхокардиограммы — транспозицию магистральных сосудов

[35]. Предположено, что риск врожденной патологии сердца увеличивается, если гиперэхогенный внутрисердечный фокус локализован в правом или обоих желудочках [13].

Таким образом, в этом вопросе мнение исследователей неоднозначно, а иногда прямо противоположно. Так, I. Wolman считает, что обнаружение гиперэхогенного внутрисердечного фокуса у плодов не увеличивает вероятность рождения ребенка с врожденной патологией сердца: разница в наличии аномалий сердца в группе контроля (0,72%) и группе изучения (0,7%) оказалась статистически незначимой [36].

Не совсем ясны причины, обуславливающие отсутствие либо сохранение гиперэхогенного внутрисердечного фокуса после рождения ребенка и динамика дальнейших изменений этих образований в катамнезе. В работе A. Carrico у 25 из 506 плодов был диагностирован гиперэхогенный внутрисердечный фокус в срок гестации $20,6 \pm 1,6$ нед, у 15 (60%) из них этот феномен сохранился после рождения. Все дети были доношенными, с массой тела более 2500 г, но масса тела новорожденных с гиперэхогенным внутрисердечным фокусом была несколько меньше (в контроле 3465 ± 501 г, в исследуемой группе 3125 ± 589 г; $p = 0,002$) [37].

В исследовании G. Gupta и соавт. в 35% случаях гиперэхогенный внутрисердечный фокус сохранялся после рождения ребенка, а к 4 годам частота его обнаружения уменьшалась на 50%. Ультразвуковые параметры сердца (толщина задней стенки левого желудочка, фракция выброса левого желудочка, регургитация на трикуспидальном и митральном клапане) соответствовали общепопуляционным значениям в зависимости от массы тела, пола, в связи с чем был сделан вывод, что наличие изолированного гиперэхогенного внутрисердечного фокуса не оказывает неблагоприятного влияния на течение неонатального периода [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многообразие научных исследований, отсутствуют четкие сведения о механизмах формирования «гиперэхогенного внутрисердечного фокуса», клиническом значении данного феномена, его постнатальной трансформации. Необходимо дальнейшее изучение этого вопроса не только врачами ультразвуковой диагностики и акушерами-гинекологами, но и педиатрами и детскими кардиологами.

Отсутствие любого ультразвукового маркера уменьшает риск синдрома Дауна на 70%, тогда как наличие нескольких ультразвуковых маркеров в сочетании с изменениями показателей биохимического скрининга и при возрасте матери старше 35 лет требует проведения пренатального кариотипирования. Кроме того, визуализация гиперэхогенного внутрисердечного

фокуса у плода ассоциируется с гемодинамическими нарушениями в системе мать—плацента—плод, приводящими к развитию дегенеративно-дистрофических изменений в органах и тканях, что требует более пристального внимания акушеров-гинекологов к беременным данной группы.

ЛИТЕРАТУРА

- Gupta G., Aggarwal S., Phadke S.R. Intracardiac echogenic focus and fetal outcome. *J Clin Ultrasound* 2010; 38: 9: 466—469.
- Kazerouni N.N., Currier R.J., Hodgkinson Ch. et al. Ancillary benefits of prenatal maternal serum screening achieved in the California program. *Prenat Diagn* 2010; 30: 981—987.
- Rodriguez R., Herrero B., Bartha J.L. The continuing enigma of the fetal echogenic intracardiac focus in prenatal ultrasound. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25: 2: 145—151.
- Shakoor S., Ismail H., Munim S. Intracardiac echogenic focus and fetal outcome — review of cases from a tertiary care centre in Karachi, Pakistan. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 1: 2—4.
- Shi X.M., Fang Q., Chen B.J. et al. Investigation of ultrasound markers in screening fetal trisomy 21. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2013; 48: 2: 81—85.
- Макогон А.В., Каленицкая Л.В. Пренатальная эхографическая диагностика синдрома Дауна. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2007; 4: 65—66. (Makogon A.V., Kalenickaja L.V. Prenatal echographic diagnostics of Down syndrome. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* 2007; 4: 65—66.)
- Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Рыбин М.В. и др. Патогенез, ранняя диагностика и медикаментозная коррекция нарушений состояния плода у беременных высокого риска. *Вестн РАМН* 2006; 9—10: 104—114. (Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Rybin M.V. et al. Pathogenesis, early diagnosis and drug correction of fetal disorders in high-risk pregnant women. *Vestn RAMN* 2006; 9—10: 104—114.)
- Шевченко Е.А. Ультразвуковая пренатальная диагностика дефектов межжелудочковой перегородки в ранние сроки беременности. *Сибирское медицинское обозрение* 2009; 3: 75—80. (Shevchenko E.A. Ultrasound prenatal diagnosis of ventricular septal defects in early pregnancy. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2009; 3: 75—80.)
- Поморцев А.В., Третникова С.Г., Астафьева О.В. Особенности ультразвуковых и доплерометрических маркеров, выявленных во время беременности у женщин, родивших детей с хромосомными аномалиями. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2006; 6: 81. (Pomorcev A.V., Tretnikova S.G., Astafeva O.V. Features ultrasonic and dopplerometric markers identified during pregnancy in women who delivered babies with chromosomal abnormalities. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* 2006; 6: 81.)
- Agathokleous M., Chaveeva P., Poon L.C. et al. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 3: 247—261.
- Huang S.Y., Shaw S.W., Cheuh H.Y. et al. Intracardiac echogenic focus and trisomy 21 in a population previously evaluated by first-trimester combined screening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 8: 1017—1023.
- Dagklis T., W. Plasencia, N. Maiz et al. Choroid plexus cyst, intracardiac echogenic focus, hyperechogenic bowel and hydronephrosis in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 132—135.
- Bethune M. Management options for echogenic intracardiac focus and choroid plexus cysts: a review including Australian association of obstetrical and gynecological ultrasonologists consensus statement. *Australasian Radiology* 2007; 51: 324—329.
- Malinova M. Ultrasound markers for Down syndrome. *Akush Ginekolog (Sofia)* 2011; 50: 6: 37—42.
- Nicolaides Kypros H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 7—15.
- Miguel J., Brizot M., Liao A.W. et al. Second-trimester soft markers: relation to first-trimester nuchal translucency in unaffected pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 274—278.
- Facio M.C., Bartha J.L., Avila J.F. et al. Cardiac biometry and function in fetuses with intracardiac echogenic foci. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 313—317.
- Abu-Rustum R.S., Daou L., Abu-Rustum S.E. Role of first-trimester sonography in the diagnosis of aneuploidy and structural fetal anomalies. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1445—1452.
- Roberts D.J., Genest D. Cardiac histologic pathology characteristic of trisomies 13 and 21. *Hum Pathol* 1992; 23: 1130—1140.
- Anderson N., Jyoti R. Relationship of isolated fetal intracardiac echogenic focus to trisomy 21 at the mid-trimester sonogram in women younger than 35 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 21: 354—358.
- Бахарева В.А., Фанченко Н.Д. Социальные и медицинские аспекты профилактики врожденной и наследственной патологии. *Здравоохранение и медицинская техника* 2005; 9: 54—56. (Baharev V.A., Fanchenko N.D. Social and medical aspects of prevention of congenital and hereditary pathologies. *Zdravookhranenie i meditsinskaya tekhnika* 2005; 9: 54—56.)
- Гнетеева В.А., Мальмберг О.Л. Организация пренатального скрининга. *Здравоохранение и медицинская техника* 2005; 5: 20—22. (Gneteeva V.A., Mal'mberg O.L. Organization of prenatal screening. *Zdravookhranenie i meditsinskaya tekhnika* 2005; 5: 20—22.)
- Natoli J.L., Ackerman D.L., McDermott S. et al. Prenatal diagnosis of Down syndrome: a systematic review of termination rates (1995—2011). *Prenatal Diagnosis* 2012; 32: 142—153.
- Benacerraf B. Advancing further the sonographic estimation of Down syndrome risk — how early can we go? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 129—131.
- Zhao B. W., Yang Y., Pan M. et al. Color Doppler twinkling artifact in fetuses with echogenic intracardiac foci: echocardiographic observation and clinical significance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 548—551.
- Simchen M.J., Toi A., Silver M. et al. Fetal cardiac calcifications: report of four prenatally diagnosed cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 325—330.
- Затикян Е.П. Кардиология плода. М: Триада-Х 2009; 175—179. (Zatikjan E.P. Fetal cardiology. Moscow: Triada-X 2009; 175—179.)

28. Агеева М.И., Лаврушина Т.В., Цветкова Р.Р. Ультразвуковым признаком чего являются гиперэхогенные очаговые изменения хорд атриовентрикулярных клапанов плода? Ультразвуковая и функциональная диагностика 2010; 4: 84. (Ageeva M.I., Lavrushina T.V., Cvetkova R.R. Echogenic foci of the fetal atrioventricular valves — what do these ultrasound findings mean? Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika 2010; 4: 84.)
29. Жуков И.В. Ультразвуковая оценка тимуса у плодов с гиперэхогенными включениями в сердце. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2010; 4: 86. (Zhukov I.V. Ultrasound assessment of a thymus in fetuses with chogenic intracardiac focus. Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika 2010; 4: 86.)
30. Rebarber A., Levey K.A., Funai E. et al. An ethnic predilection for fetal echogenic intracardiac focus identified during targeted midtrimester ultrasound examination: A retrospective review. BMC Pregnancy and Childbirth 2004; 4: 12: 1—4.
31. Tran S.H., Caughey A.B., Norton M.E. Ethnic variation in the prevalence of echogenic intracardiac foci and the association with Down syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 26:2: 158—161.
32. Макогон А.В. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода в I триместре беременности. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2007; 4:65. (Makogon A.V. Prenatal diagnostics of congenital heart disease in the first trimester gestation. Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika 2007; 4: 65.)
33. Деменюк Ю.А. Ранняя пренатальная диагностика аномалии Эбштейна. Пренатальная диагностика 2009; 8: 1: 41—43. (Demenjuk Ju.A. Early prenatal diagnosis of Ebstein's anomaly. Prenatal'naya diagnostika 2009; 8: 1: 41—43.)
34. Галкина О.Л. Общий атриовентрикулярный канал: возможности пренатальной диагностики. Пренатальная диагностика 2004; 3:4: 276—280. (Galkina O.L. Truncus arteriosus: possibility of prenatal diagnosis. Prenatal'naya diagnostika 2004; 3:4: 276—280.)
35. Staniczuk J., Kierzkowska B., Urszula—Koprek K. et al. Prenatal diagnostics of congenital heart disease — own results. Gynecol Pol 2005; 76: 11: 890—897.
36. Woolman I., Jaffa A., Geva E. et al. Intracardiac echogenic focus: no apparent association with structural cardiac abnormality. Fetal Diagn Ther 2004; 15:4: 216—218.
37. Carrico A., Matias A., Areias J.C. How important is a cardiac echogenic focus in a routine fetal examination? Rev Port Cardiol 2004; 23:3: 459—461.

Поступила 28.05.14

Диагностика и лечение некротического энтероколита у недоношенных

Ю.И. Кучеров, Ю.В. Жиркова, Т.Н. Шишкина, И.А. Михалев, А.В. Арса, Л.И. Чеботаева

НИИ детской хирургии Научного центра здоровья детей РАМН; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Necrotizing enterocolitis in premature infants: Diagnosis and treatment

Yu.I. Kuchеров, Yu.V. Zhirkova, T.N. Shishkina, I.A. Mikhalev, A.V. Arsa, L.I. Chebotaeva

Research Institute of Pediatric Surgery, Research Centre of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Некротический энтероколит остается одной из главных причин заболеваемости и смертности преимущественно среди недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела. Процент новорожденных с некротическим энтероколитом за последние годы имеет тенденцию к увеличению, что связано с интенсивным развитием неонатологии и реаниматологии. Диагностика на ранних стадиях заболевания у маловесных детей крайне затруднена. Активное изучение наиболее значимых диагностических факторов на ранних этапах заболевания является одной из первых задач неонатологов. Рентгеновское исследование служит наиболее достоверным диагностическим методом при появлении клинической картины некротического энтероколита. При развитии хирургической стадии болезни процент летальности среди недоношенных с экстремально низкой массой тела резко возрастает. Выбор наиболее оптимального метода хирургического лечения у таких детей остается важной задачей детских хирургов.

Ключевые слова: дети, недоношенные с низкой и экстремально низкой массой тела, некротический энтероколит.

Necrotizing enterocolitis remains a major cause of morbidity and mortality among low and extremely low birth weight premature infants. There has been a trend within recent years to increase the percentage of newborn babies with necrotizing enterocolitis, which is associated with the intensive development of neonatology and intensive care. It is extremely difficult to make the diagnosis in low birth weight infants in the early stages of the disease. To study actively the most important diagnostic factors in the early stages of the disease is one of the first tasks of neonatologists. X-ray examination is the most reliable diagnostic method when the clinical manifestations of necrotizing enterocolitis appear. When the disease develops its surgical stage, mortality rate increases dramatically among extremely low birth weight premature infants. Choice of the best surgical treatment in these babies remains an important challenge faced by pediatric surgeons.

Key words: children, low and extremely low birth weight premature infants, necrotizing enterocolitis.

Некротический энтероколит новорожденных — неспецифическое воспалительное заболевание, вызываемое инфекционными агентами на фоне незрелости механизмов местной защиты и гипоксически-ишемического повреждения слизистой кишечника, склонное к генерализации с развитием системной воспалительной реакции [1].

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6: 18–25

Адрес для корреспонденции: Кучеров Юрий Иванович — д.м.н., проф., зав. отделением хирургии и реанимации новорожденных НИИ детской хирургии Научного центра здоровья детей РАМН, проф. каф. детской хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Жиркова Юлия Викторовна — д.м.н., гл.н.с. того же отделения, проф. каф. детской анестезиологии и интенсивной терапии факультета усовершенствования врачей указанного университета

Михалев Иван Александрович — врач-детский хирург того же отделения Чеботаева Лидия Игоревна — врач-анестезиолог-реаниматолог того же отделения

Арса Анна Вайсеровна — врач-анестезиолог-реаниматолог того же отделения

Шишкина Татьяна Николаевна — асп. Научного центра здоровья детей РАМН

119991 Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1

В 1944 г. W. Heinrich (Швейцария) описал 62 случая некротического энтероколита у новорожденных; все дети умерли, этиология заболевания не раскрыта (цит. по [2]). Лишь в 1969 г. J. Lloyd в Детройте высказал предположение, что развитие болезни связано с неонатальной гипоксией [3]. До сих пор причина и патогенез этого грозного заболевания до конца не изучены, поэтому, по определению Д. Клоэрти (2002), некротический энтероколит новорожденных — острый некротический кишечный синдром неясной этиологии. В его патогенезе в качестве ведущего звена следует рассматривать гипоксию и нарушение мезентериального кровотока, приводящие к нарушению барьерной функции слизистой кишечника, транслокацию микробов в кровеносное русло, воспаление, запускаящее каскад цитокиновых реакций, изъязвление слизистой, некроз и перфорацию [2, 4–10]. При этом возникает ряд вопросов: ишемия ли запускает все вышеописанные процессы или воспаление, которое посредством провоспалительных цитокинов вызывает вазоконстрикцию и далее приводит к перфорации стенки кишки? По-

чему не описано ни одного случая внутриутробного некротического энтероколита (при наличии хронической внутриутробной гипоксии плода) и, наконец, если первопричина в ишемии, почему заболевание развивается на 7–14-е сутки жизни ребенка, а не в наиболее критическую точку ишемии — внутриутробно, интранатально и в ранний неонатальный периоды [2, 11]?

Заболеваемость некротическим энтероколитом у новорожденных, по данным разных авторов, колеблется от 0,3 до 3 на 1000 детей. Количество новорожденных с некротическим энтероколитом за последние годы имеет тенденцию к увеличению [1, 2, 4, 5, 7, 12–15]. Это связано с интенсивным развитием неонатологии и реаниматологии, что позволяет выхаживать глубоконедоношенных детей. Известно, что частота встречаемости патологии и уровень летальности прямо пропорциональны степени зрелости новорожденного. Подавляющее большинство (90%) этих детей — недоношенные с массой тела менее 1500 г, поэтому некротический энтероколит называют «болезнью выживших недоношенных». Это подтверждает тот факт, что в странах, где уровень рождения недоношенных детей низкий (Япония, Швейцария), это заболевание встречается реже — с частотой 2,1% среди всех детей, поступающих в неонатологические отделения интенсивной терапии [16].

В настоящее время показатели смертности не намного лучше, чем при первом описании данного заболевания W. Heinrich в 1944 г. Так, несмотря на интенсивные совместные усилия неонатологов, детских хирургов, анестезиологов-реаниматологов, а также развитие современных технологий выхаживания и лечения новорожденных, уровень летальности колеблется от 28 до 60% [2].

На данный момент существует несколько классификаций некротического энтероколита. Наиболее часто используется классификация M. Bell в модификации M. Walsh и R. Kliegman [1, 4, 7, 9, 12, 13, 17].

Стадии некротического энтероколита:

стадия 1 — «подозреваемый некротический энтероколит» или продромальная;

1А — характеризуется следующими симптомами: неустойчивая температура тела, апноэ, брадикардия, вялость; незначительное вздутие живота; рентгенологически кишечные петли выглядят обычно или слегка расширены, возможно появление горизонтальных уровней;

1Б — характеризуется примесью яркой красной крови в каловых массах;

стадия 2 — «явный некротический энтероколит» характеризуется двумя составляющими:

2А — «обратимая стадия», появление признаков 1-й стадии + парез кишечника + рентгенологически пневматоз кишечника;

2Б — «необратимая стадия», те же симптомы + рентгенологически газ в портальной системе;

стадия 3 — «прогрессирующий некротический энтероколит»:

3А — признаки перитонита, расширение кишечных петель, множественные горизонтальные уровни, пневматоз кишечной стенки;

3Б — генерализованный перитонит с его осложнениями (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, синдром полиорганной недостаточности, сепсис), пневмоперитонеум.

Ранние симптомы заболевания неспецифичны и вариабельны — от признаков интолерантности к энтеральному питанию до катастрофического течения с клинической картиной сепсиса, шока и перитонита. Доминируют синдром угнетения ЦНС, апноэ и признаки нарушенной перфузии тканей — положительный симптом «белого пятна», периферический цианоз, ацидоз, гипергликемия, температурная нестабильность. Обычны метеоризм, задержка эвакуации желудочного содержимого, диарея, стул с примесью крови. Прогрессирующий процесс проявляется эритемой и отеком брюшной стенки, растущим напряжением абдоминальных мышц. У недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела клиническая картина еще более неспецифична [2, 5, 7, 9, 12, 13, 16–18].

При появлении клинической картины некротизирующего энтероколита наиболее достоверным диагностическим методом, отражающим стадию течения процесса в кишечнике, является рентгеновское исследование. Подозрение на развитие заболевания предполагает динамическое рентгенологическое обследование пациента в течение первых суток с интервалом 6–8 ч, затем снимки выполняют по показаниям. Рентгенологические признаки некротизирующего энтероколита: неравномерное вздутие кишечных петель, пневматоз кишечной стенки (кистозный или линейный), газ в портальной системе печени, наличие гипостатичной петли кишки, пневмоперитонеум, наличие жидкости в брюшной полости. Пневматоз и газ в портальной системе печени — самые частые признаки некротизирующего энтероколита.

Для стадии 1 характерна лишь повышенная пневматизация кишечных петель.

При прогрессировании заболевания (стадия 2) определяется увеличение расстояния между кишечными петлями, что свидетельствует о появлении отека кишечной стенки и нарастании явлений перитонита. Кишечные петли четко контурируются, благодаря повышенному газонаполнению, контуры их выпрямляются вследствие отека и ригидности.

Пневматоз кишечника (скопление пузырьков газа в толще тканей кишечной стенки) — один из характерных признаков некротизирующего энтероколита. Микроскопически газовые пузырьки определяются

в интерстициальной ткани кишечной стенки, а также по ходу лимфатических сосудов и мелких ветвей портальной вены, макроскопически могут быть обнаружены под висцеральной брюшиной. Пневматоз, как правило, ассоциирован с локальным инфарктом кишечной стенки и участками предперфорации и перфорации. Обычно это явление сопровождается симптомами генерализованного перитонита. Этот признак отсутствует лишь у 10% пациентов с подтвержденным диагнозом некротизирующего энтероколита. Рентгенологически выделяют два вида пневматоза: кистозный и линейный. Кистозная форма имеет вид гранул или пены и представлена газом в подслизистом слое. Линейный пневматоз может присутствовать вместе с кистозным или развивается сразу же после него. Небольшие пузырьки газа собираются в мышечном или субсерозном слое в виде тонкой прямой или изогнутой линии.

При прогрессировании пневматоза кишечника газовые пузырьки определяются по ходу воротной вены, что также отражает наличие трансмурального инфаркта. Газ в портальной системе печени ассоциируется с плохим прогнозом. В случаях тотального поражения кишечника газ в портальной системе печени присутствует у 61% пациентов.

Наличие растянутой газом «неподвижной» петли кишечника на серии рентгенограмм свидетельствует о ее некрозе (стадия 3 некротизирующего энтероколита). Такая петля может быть единичной, реже представлена конгломератом в каком-либо отделе брюшной полости. Полипозиционное рентгенологическое исследование пациента позволяет дифференцировать повышенное газонаполнение кишечных петель от их ишемического поражения. Перфорация кишечника или желудка проявляется снижением пневматизации кишечных петель и появлением свободного газа в брюшной полости. На рентгенограммах свободный газ определяется в виде «серпа» под правым и левым куполом диафрагмы в вертикальном положении пациента, скопления под передней брюшной стенкой на боковых рентгенограммах в положении пациента лежа, симптома «футбольного мяча» (скопления вокруг серповидной связки печени) при фронтальном снимке в положении лежа. Свободный газ в брюшной полости выявляется только в 40% случаев от всех имеющихся перфораций. Отсутствие на рентгенограмме свободного газа в брюшной полости может наблюдаться в случае «прикрытой» перфорации, нетипичной локализации отверстия в сальниковой сумке. Пневмоперитонеум может возникать без перфорации полого органа у ослабленных больных, многие из которых находились на искусственной вентиляции легких по поводу легочной патологии (баротравма приводит к разрыву альвеол и проникновению воздуха через средостение в брюшную полость). Такая ситуация встречается в 10–15% случаев. Этот момент

нужно учитывать при дифференциальной диагностике некротического энтероколита.

Асцит в виде затемнения в отлогах местах брюшной полости сопровождает развитие перитонита и является очень неблагоприятным признаком, свидетельствующим о реакции брюшины на инфекционный процесс. К рентгенологическим признакам наличия жидкости в брюшной полости относятся:

- сильное вздутие живота при сниженном газонаполнении кишечных петель;
- концентрация переполненных газом петель кишечника в центре брюшной полости;
- увеличение расстояния между петлями кишечника.

Расширение желудка и дилатация толстой кишки связаны с влиянием токсичных агентов (бактериальных токсинов) на пораженную слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, а также обструкцией пилоруса на фоне отека. Применение рентгеноконтрастного исследования пассажа по желудочно-кишечному тракту с его замедлением и определением «немой» петли, а также ирригографии для обнаружения признаков отека стенок кишечника и язв на поверхности слизистой ограничено в связи с высоким риском осложнений [1, 4, 9, 12].

В последнее время большое внимание уделяется повышению внутрибрюшного давления при прогрессирующем некротическом энтероколите и развитию синдрома интраабдоминальной гипертензии. В 2004 г. на конференции WSACS (World Society of the Abdominal Compartment Syndrom) интраабдоминальная гипертензия была определена следующим образом: это устойчивое повышение внутрибрюшного давления до 12 мм рт.ст. и более, которое регистрируется как минимум при трех стандартных измерениях с интервалом 4–6 ч. Интраабдоминальная гипертензия является продромальной фазой развития синдрома брюшной полости (или синдрома интраабдоминальной гипертензии). Синдром интраабдоминальной гипертензии — это полиорганная недостаточность, обусловленная повышением внутрибрюшного давления в ограниченном пространстве, которое ведет к нарушению кровообращения, гипоксии и ишемии расположенных в этом пространстве органов и тканей, способствуя выраженному снижению их функциональной активности вплоть до полного ее прекращения [7].

Информативным методом для диагностики является ультрасонография, позволяющая выявить расширение кишечных петель, расслоение и утолщение кишечной стенки, свободную жидкость и газ в брюшной полости. Ультразвуковое исследование (УЗИ) в режиме доплерографии позволяет оценить кровоток в сосудах бассейна верхней брыжеечной артерии и в некоторых случаях провести четкую градацию стадий некротического энтероколита, переход в не-

кроз кишечной стенки, что требует активной хирургической тактики [5, 6, 9, 19]. Простота выполнения, хорошая переносимость и отсутствие ионизирующего излучения делают этот метод диагностики незаменимым, помогающим решить вопрос об оперативном вмешательстве [4, 20].

В 1984 г. С. Merritt, J. Goldschnuth и M. Sharp описали наличие газа в портальной вене у 12 новорожденных с некротическим энтероколитом, диагностированным с помощью УЗИ. У 5 из этих детей отсутствовали рентгенологические признаки некротического энтероколита. Авторы описали два признака, характерные для этой патологии: высокоэхогенные частицы (микропузыри) в воротной вене и высокоэхогенные «бляшки» в печеночной паренхиме.

УЗИ необходимо проводить всем пациентам, особенно с неспецифическими рентгенологическими или сомнительными для некротического энтероколита клиническими признаками. С помощью данного метода можно также диагностировать локализацию свободной жидкости в брюшной полости с целью проведения парацентеза [2, 6, 9, 18, 21, 22].

Среди диагностических лабораторных тестов наиболее постоянными и информативными являются изменения в гемограмме (лейкоцитоз/лейкопения, сдвиг лейкоформулы влево, тромбоцитопения), повышение содержания С-реактивного протеина, ацидоз, электролитный дисбаланс [1, 8—10, 14, 16, 23, 24]. К сожалению, все они не специфичны для этой патологии.

По данным зарубежных авторов, активно изучается роль воспалительных маркеров в развитии некротического энтероколита [8, 25—34]. Среди большой группы потенциальных молекулярных прогностических факторов особое место занимают система матриксных металлопротеиназ, лактоферрин, кальпротектин, протеин, связывающий жирные кислоты. Матриксные металлопротеиназы — цинксодержащие эндопептидазы, которые синтезируются в латентной форме и активируются путем протеолитического расщепления аминоконцевого домена или конформационных изменений, вызванных окислительным стрессом. В физиологических условиях активность матриксных металлопротеиназ стехиометрически (1:1) регулируется их тканевыми ингибиторами [25, 26, 35—37]. К сожалению, в доступной медицинской литературе, особенно в русскоязычной, этот вопрос практически не освещен. Учитывая многообразие эффектов компонентов системы матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов в тканях, их изучение в качестве факторов прогноза и течения некротического энтероколита у детей представляется актуальным.

Кальпротектин — белок, содержащий в своем составе ионы кальция и цинка и обладающий бактерио-

статическим и фунгицидным действием *in vitro*. Кальпротектин является неинвазивным количественным прямым маркером активности воспалительного процесса в кишечнике при неспецифических язвенных колитах, коррелирует с гистологической и эндоскопической картиной. Этот показатель используется для мониторинга ответа на лечение, выявления рецидивов, доказательства факта вовлечения тонкого отдела кишечника в воспалительный процесс [25, 38—41].

Белок, связывающий жирные кислоты, — цитозольный водорастворимый белок, высвобождаемый из зрелых энтероцитов тонкой и толстой кишки, когда целостность мембраны клетки нарушается. Из-за маленького размера белок проходит через гломерулярный фильтр и может быть обнаружен в моче в минимально быстрые сроки. В последнем исследовании ученых из Чикагского университета уровень указанного белка был выше у детей с некротическим энтероколитом по сравнению с детьми, не имеющими данного заболевания, с чувствительностью до 93%. Кроме того, у детей с перфорацией стенки кишки уровень белка, связывающего жирные кислоты, был значительно выше, чем у детей без перфорации [27]. Следовательно, данный белок также может служить прогностическим фактором в лечении некротического энтероколита.

Лечение

В зависимости от стадии заболевания лечение делится на консервативное и оперативное. При отсутствии некроза и перфорации пациентов можно вести консервативно. Когда некротический энтероколит подозревается или доказан, ребенка снимают с кормления и переводят на полное парентеральное питание, устанавливают для декомпрессии назогастральный зонд [1, 2, 4, 5—7, 9, 12, 13, 17, 18, 42—44]. Зарубежные авторы упоминают о назначении ингибиторов воспалительных цитокинов при появлении признаков некротического энтероколита, в то время как в нашей стране данного опыта не имеется. По мнению некоторых авторов, для восстановления поврежденной слизистой применяют эпителиальный фактор роста (EGF), гепаринотерапию, интерлейкин-10, эритропоэтин, гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор (G-CSF), также пробиотики. Ряд исследований на животных показал положительный эффект при введении иммуноглобулина А, L-аргинина, нитроглицерина как источника оксида азота, пентоксифиллина как ингибитора фактора роста некроза опухоли [2, 32, 33, 45—50].

Обязательным компонентом терапии являются антибиотики широкого спектра действия. Предпочтение отдается цефалоспорином III поколения в сочетании с аминогликозидами. Альтернативой им служат имипенемы с метронидазолом. Однако бесконтрольное использование антибиотиков показало неэффектив-

ность терапии. Антибиотики должны действовать не только против бактерий, встречающихся при некротическом энтероколите, но и против нозокомиальной флоры [2, 4, 7, 9, 12, 14, 15, 18, 19, 21, 43, 51–53].

Один из самых сложных вопросов — определение критериев для выполнения хирургического лечения. Практически все хирурги единодушны в том, что перфорация или некроз кишки служит показанием к операции. В идеале операция должна быть произведена только после четкого ограничения зон некроза, но до развития перфорации. В то же время диагностика некроза кишечника до развития перфорации очень сложна [2, 7, 15, 17, 19, 21, 22, 54].

По данным зарубежных авторов, летальность остается высокой и составляет от 18 до 40% [22, 54, 55], достигая при обширных некрозах кишечника 95–100% [55]. Для лечения некротического энтероколита у новорожденных чаще всего применяются два метода: резекция некротизированных участков кишечника с энтеростомией либо с первичным анастомозом [7, 15, 17, 21, 22, 43]. Между сторонниками этих двух методов происходит активная дискуссия. В последнее время некоторыми авторами обсуждается вопрос первичного перитонеального дренирования путем лапароцентеза [2, 15, 19, 22, 54]. В 1977 г. перитонеальное дренирование как метод лечения некротического энтероколита было описано S. Ein и его коллегами. Изначально такая операция была предложена для стабилизации состояния пациентов с тяжелым течением заболевания, чтобы в дальнейшем

выполнить лапаротомию. Позже перитонеальное дренирование стали выполнять как отдельный метод лечения. В настоящее время нет четких критериев, когда необходимо выполнять лапаротомию после перитонеального дренирования, а когда вести больного только на дренаже.

Анализируя отдаленные результаты лечения, можно сказать, что самым распространенным осложнением является синдром короткой кишки [56]. Практически каждый четвертый новорожденный, перенесший некротический энтероколит, страдает данным синдромом. Это осложнение распространяется и на детей, которые не подвергались хирургическому лечению. У недоношенных, которые получали консервативную терапию, несмотря на нормальную длину кишки, всасывательная способность на участках, которые были вовлечены в воспалительный процесс, остается низкой. Кроме того, главной проблемой у новорожденных, выживших после некротического энтероколита, остаются неврологические нарушения. Они проявляются нарушением зрения, слуха, задержкой психомоторного развития и др. Такие дети имеют трудности с адаптацией в социальной среде [9].

Таким образом, лечение детей с некротическим энтероколитом является сложной проблемой с высоким уровнем летальности. Многие спорные вопросы, касающиеся патогенеза, диагностики, хирургической тактики, остаются открытыми и требуют решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головкин О.К., Левицкая Е.М., Линчевский Г.Л. Особенности ведения новорожденных с некротизирующим энтероколитом. Архив клинической и экспериментальной медицины 2002; 11: 2: 241–244. (Golovko O.K., Levickaja E.M., Linchevskij G.L. Features of management of necrotizing enterocolitis in infants. Arkhiv klinicheskoy i ehksperimental'noj meditsiny 2002; 11: 2: 241–244.)
2. Parigi G B. Pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis. Lecture. Dept. of Paediatric Surgery. University of Pavia and «S.Matteo». Research Hospital: Pavia, 2010; 11.
3. Farrugia M.K., Morgan A.S., McHugh K. et al. Neonatal Gastrointestinal Perforation. Arch Dis Childh Fetal Neonatal Ed 2003; 88: 1: 75.
4. Караваева С.А. Диагностика и особенности клинического течения некротического энтероколита у детей. Вестн хир 2002; 4: 41–46. (Karavaeva S.A. Diagnostics and features of clinical course of necrotizing enterocolitis in children. Vestn khir 2002; 4: 41–46.)
5. Пулин А.М. Язвенно-некротический энтероколит новорожденных. Мир медицины 2000; 10: 34–36. (Pulin A.M. Ulcero-necrotic enterocolitis in infants. Mir meditsiny 2000; 10: 34–36.)
6. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия. М 1996; 345–355. (Ashkraft K.U., Holder T. M. Pediatric surgery. M 1996; 345–355.)
7. Федоров Д.А. Хирургическое лечение некротизирующего энтероколита у новорожденных с синдромом интраабдоминальной гипертензии (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Омск 2012; 23. (Fedorov D.A. Surgical management of necrotizing enterocolitis in infants with intraabdominal compartment syndrome (experimental clinical research). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Omsk 2012; 23.)
8. Caplan M.S., Jilling T. The pathophysiology of necrotizing enterocolitis. Semin Pediatr Surg 2005; 14: 3: 166–171.
9. Ketheleen M., Moss L. Necrotizing enterocolitis. Clinics in perinatology 2012; 387–401.
10. Hsueh W., Caplan M.S. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. Pediatr Dev Pathol 2003; 6: 1: 6–23.
11. Caplan M.S., MacKendrick W. Inflammatory mediators and intestinal injury. Clin Perinatol 1994; 21: 2: 235–246.
12. Красовская Т.В., Кобзева Т.Н. Диагностика и интенсивная терапия в хирургии новорожденных. М: Мокеев 2001; 23–28. (Krasovskaja T.V., Kobzeva T.N. Diagnostics and intensive care in pediatric surgery. M: Mokeev 2001; 23–28.)
13. Красовская Т.В., Кучеров Ю.И., Летинецкая О.Ю. Некротический энтероколит новорожденных. Лекция. М: РГМУ 2008; 18 (Krasovskaja T.V., Kucherov J.I.,

- Letineckaja O.J. Necrotizing enterocolitis in infants. Lecture. M: RGMU 2008; 18.)
14. Caplan M.S., MacKendrick W. Necrotizing enterocolitis: a review of pathogenetic mechanisms and implications for prevention. *Pediatr Pathol* 1993; 13: 3: 357—369.
15. Kosloske A.M. Surgery of necrotizing enterocolitis. *WJ Surgery* 1985; 9: 2: 227—284.
16. Ситко Л.А., Чернышов А.К., Торопченко В.Н. и др. Критерии тяжести и прогноза некротизирующего энтероколита у новорожденных. *Детская хирургия* 2003; 6: 46—48. (Sitko L.A., Chernyshov A.K., Toropchenko V.N. et al. Criteria of severity and prognosis of necrotizing enterocolitis in infants. *Detskaya khirurgiya* 2003; 6: 46—48.)
17. Иванов В.В., Чевзжик В.П., Черпалюк Е.А. Оперативная тактика при лечении энтероколита у новорожденных. *Детская хирургия* 2003; 6: 25—27. (Ivanov V.V., Chevzhik V.P., Cherpalyuk E.A. Surgical tactics of necrotizing enterocolitis in infants. *Detskaya khirurgiya* 2003; 6: 25—27.)
18. Lee J.S., Polin R.A. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003; 8: 6: 449—459.
19. Abdullah, F., Y. Zhang, M. Cam. et al. Necrotizing Enterocolitis in 20,822 Infants: Analysis of Medical and Surgical Treatments. *Clinical Pediatrics* 2010; 49: 2: 166—171.
20. Silva C.T., Daneman A., Navarro O.M. et al. Correlation of Sonographic Findings and Outcome in Necrotizing Enterocolitis. *Pediatric Radiology* 2007; 37: 3: 274—282.
21. Подкаменев А.В. Патогенез и лечение язвенно-некротического энтероколита и перфораций желудочно-кишечного тракта у новорожденных: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Иркутск 2008; 46 (Podkamenev A.V. Pathogenesis and treatment of ulcero-necrotic enterocolitis and perforations of gastrointestinal tract in infants. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Irkutsk 2008; 46.)
22. Shripada C.R., Basani L., Simmer K. et al. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 6: 17.
23. Musemeche C., Caplan M., Hsueh W. Experimental necrotizing enterocolitis: the role of polymorphonuclear neutrophils. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 9: 1047—1049.
24. Hallstrom, M., AM Koivisto, M. Janas. et al. Laboratory Parameters Predictive of Developing Necrotizing Enterocolitis in Infants Born before 33 Weeks of Gestation. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 4: 792—798.
25. Хворостов И.Н., Дамиров О.Н., Смирнов И.Е. Кальпротектин и матриксные металлопротеиназы при язвенно-некротическом энтероколите у новорожденных детей. *Рос педиат журн* 2013; 6: 37—43. (I.N. Hvorostov, O.N. Damirov, I.E. Smirnov. Calprotectin and matrix metalloproteinases in ulcero-necrotic enterocolitis in infants. *Ros pediat zhurn* 2013; 6: 37—43.)
26. Ng P.C., Chan K.Y., Poon T.C. Biomarkers for prediction and diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2013; 40: 1: 149—159.
27. Chu A., Caplan M.S. Necrotizing Enterocolitis: Predictive Markers and Preventive Strategies. *NeoReviews* (Univ of Chicago) 2013; 3: 14.
28. Caplan M.S., Lickerman M., Adler L. The role of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 1997; 42: 6: 779—783.
29. Caplan M.S., Sun X.M., Hsueh W. Hypoxia, PAF, and necrotizing enterocolitis. *Lipids* 1991; 26: 12: 1340—1343.
30. Caplan M.S., Simon D., Jilling T. The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14: 3: 145—151.
31. Ewer A.K. Role of platelet-activating factor in the pathophysiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91: 437: 2—5.
32. Mac Howat J., Kell P.J., O'Neill H.B. et al. Endothelial cell PAF synthesis following thrombin stimulation utilizes Ca²⁺-independent phospholipase A₂. *Biochemistry* 2001; 40: 49: 14921—14931.
33. Montrucchio G., Bosco O., Del Sorbo L. Mechanisms of the priming effect of low doses of lipopolysaccharides on leukocyte-dependent platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 2003; 90: 5: 872—881.
34. Rabinowitz S.S., Dzakpasu P., Piecuch S. Platelet-activating factor in infants at risk for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2001; 138: 1: 81—86.
35. Mäkitalo L., Rintamäki H., Tervahartiala T. et al. Serum MMPs 7—9 and their inhibitors during glucocorticoid and anti-TNF- α therapy in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 7: 785—794.
36. Pender S.L., Braegger C., Gunther U. et al. Matrix metalloproteinases in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2003; 54: 2: 160—164.
37. Yazdan-Ashoori P., Liaw P., Totli L. et al. Elevated plasma matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with severe sepsis. *J Crit Care* 2011; 26: 6: 556—565.
38. Caccaro R., D'Incà R., Pathak S. et al. Clinical utility of calprotectin and lactoferrin in patients with inflammatory bowel disease: is there something new from the literature? *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8: 6: 579—585.
39. Kostakis I.D., Cholidou K.G., Vaiopoulos A. et al. Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2: 309—319.
40. Aydemir G., Cekmez F., Tanju I.A. et al. Increased fecal calprotectin in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *Clin Lab* 2012; 58: 7—8: 841—844.
41. Yang Q., Smith P.B., Goldberg R.N. et al. Dynamic change of fecal calprotectin in very low birth weight infants during the first month of life. *Neonatology* 2008; 94: 4: 267—271.
42. Henry M.C., Moss R.L. Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2004; 28: 3: 221—233.
43. Hoening J. Necrotizing Enterocolitis. Pocket NICU. 2nd ed. Chicago, 2006; 95.
44. Wiswell T.E., Robertson C.F., Jones T.A. et al. Necrotizing Enterocolitis in Full-term Infants. A Case Control Study. *Am J Dis Child* 1988; 142: 5: 532—535.
45. Akisu M., Baka M., Huseyinov A. The role of dietary supplementation with L-glutamine in inflammatory mediator release and intestinal injury in hypoxia/reoxygenation-induced experimental necrotizing enterocolitis. *Ann Nutr Metab* 2003; 47: 6: 262—266.
46. Akisu M., Baka M., Yalaz M. Supplementation with Saccharomyces boulardii ameliorates hypoxia/reoxygenation-induced necrotizing enterocolitis in young mice. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13: 5: 319—323.
47. Caplan M.S., Jilling T. The role of polyunsaturated fatty acid supplementation in intestinal inflammation and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lipids* 2001; 36: 9: 1053—1057.
48. Caplan M.S., Russell T., Xiao Y. Effect of polyunsaturated fatty acid (PUFA) supplementation on intestinal inflammation and necrotizing enterocolitis (NEC) in a neonatal rat model. *Pediatr Res* 2001; 49: 5: 647—652.
49. Kling K.M., Kirby L. Interleukin-10 inhibits inducible nitric oxide synthase in an animal model of necrotizing enterocolitis. *Int. J. Surg. Investig.* 1999; 1(4): 337—342.
50. Miller M.J., McNeill H., Mullane K.M. et al. SOD prevents damage and attenuates eicosanoid release in a rabbit model of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol* 1988; 255: 5: 556—565.
51. Reber K.M., Nankervis C.A. Necrotizing enterocolitis: preven-

- tative strategies. Clin Perinatol 2004; 31: 1: 157—167.
52. *Gordon P.V., Swanson J.R., Attridge J.T. et al.* Emerging Trends in Acquired Neonatal Intestinal Disease: Is It Time to Abandon Bell's Criteria? J Perinatol 2007; 27: 11: 661—671.
 53. *Salama H. da Silva O.* Images in Clinical Medicine. Neonatal Necrotizing Enterocolitis. New Engl J Med 2001; 344: 108.
 54. *Moss. L.* A meta-analysis of peritoneal drainage versus laparotomy for perforated necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg 2001; 36: 8: 1210—1213.
 55. *Ricketts R.R.* The role of paracentesis in the management of infants with necrotizing enterocolitis. Am Surg 1986; 52: 61—65.
 56. *Horwitz J.R.* Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a mul-ticenter review. J Ped Surg 1995; 30: 7: 994—999.
 57. *Морозов Д.А., Филиппов Ю.В., Городков С.Ю.* Синдром интраабдоминальной гипертензии. Вестник хирургии 2011; 1: 97-101. (Morozov D.A., Filippov Y.V., Gorodkov S.Y. Intraabdominal compartment syndrom. Vestnik khirurgii 2011; 1: 97—101.

Поступила 15.05.14

Поражение сердца и коронарных артерий при синдроме Kawasaki

А.А. Леонтьева, О.Г. Ширинская, Г.А. Лыскина, Н.С. Подчерняева

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Heart and coronary artery damage related to Kawasaki syndrome

A.A. Leontyeva, O.G. Shirinskaya, G.A. Lyskina, N.S. Podchernyaeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Синдром Kawasaki — острый системный васкулит неизвестной этиологии, которым болеют преимущественно дети первых 5 лет жизни. В настоящее время синдром Kawasaki признан ведущей причиной приобретенных органических заболеваний сердца у детей, которые могут приводить к ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда и внезапной смерти у детей и лиц молодого возраста. Большинство осложнений связаны с сердечно-сосудистой системой, особенно с изменениями коронарных артерий. Основным методом исследования при синдроме Kawasaki является трансторакальная эхокардиография, которая, помимо оценки коронарных артерий, позволяет оценить систолическую и диастолическую функции правого и левого желудочков, изучить состояние клапанов сердца, динамику перикардального выпота. В статье изложены современные данные об эпидемиологии, этиологии, патогенетических механизмах и патоморфологии синдрома Kawasaki. Рассмотрены возможные коронарные и некоронарные изменения, исходы и клинические проявления.

Ключевые слова: синдром Kawasaki, коронарные артерии, аневризмы, стеноз коронарных артерий.

Kawasaki syndrome is an acute systemic vasculitis of unknown etiology, which mainly affects children within the first 5 years of life. At the present time, Kawasaki syndrome is recognized to be a leading cause of acquired organic heart diseases in children, which may result in coronary heart disease, myocardial infarction, and sudden death in children and young people. Most complications are associated with the cardiovascular system, with coronary artery changes in particular. Transthoracic echocardiography, which, besides coronary artery assessment, makes it possible to evaluate right and left ventricular systolic and diastolic functions and to study the cardiac valves and changes in pericardial effusion, is a major technique in Kawasaki syndrome. The paper outlines an update on the epidemiology, etiology, pathogenetic mechanisms, and pathomorphology of Kawasaki syndrome and considers possible coronary and noncoronary changes, outcomes, and clinical manifestations.

Key words: Kawasaki syndrome, coronary arteries, aneurysms, coronary artery stenosis.

Синдром Kawasaki — острый системный васкулит неизвестной этиологии, который встречается преимущественно у детей раннего возраста. Впервые описан в Японии в 1967 г. Tomisaku Kawasaki. В настоящее время более чем в 60 странах мира у детей диагностируются случаи данного заболевания [1]. В США и Японии синдром Kawasaki считается ведущей причиной приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний сердца у детей.

Эпидемиология, этиология, патогенез. В Японии синдром Kawasaki встречается чаще, чем в других странах, около 1% детей до 5-летнего возраста болеют этой болезнью. По данным Национальных эпи-

демиологических исследований, которые проводятся в Японии каждые два года, заболеваемость возрастает: если в 1995 г. в Японии на 100000 детей в возрасте до 5 лет приходилось 102,6 случая, то к 2010 г. заболеваемость достигла 239,6:100000 [2, 3]. Исследования в США показали зависимость заболеваемости синдромом Kawasaki от расовой принадлежности. Наивысшая заболеваемость была среди азиатов, жителей островов Тихого океана и постепенно снижалась у афроамериканцев, белых, американских индейцев и уроженцев Аляски. На Гавайях, территории США с большим количеством людей азиатского происхождения, регистрируется более высокая заболеваемость по сравнению с другими штатами. Среди детей моложе 5 лет, живущих на Гавайях, заболеваемость за 1996—2006 гг. у детей японского происхождения была наибольшей и составила 210,5 на 100000 детей. Заболеваемость среди детей местных жителей была 86,9 на 100000, среди детей китайского и вьетнамского происхождения — 83,2—84,9 на 100 000. Эти факты указывают на то, что генетические факторы, а не факторы окружающей среды, играют главную роль в развитии синдрома Kawasaki.

С момента первого описания предполагали су-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:25–31

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Анна Александровна — врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
Ширинская Ольга Григорьевна — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики того же отделения

Лыскина Галина Афанасьевна — д.м.н., проф. каф. детских болезней той же больницы

Подчерняева Надежда Степановна — д.м.н., проф. той же каф.
119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

ществование многих причин этой болезни. Предлагалась теория токсина в окружающей среде, теория аутоиммунного патогенеза, инфекционные причины, теория суперантигена/бактериального токсина [4]. Наиболее приоритетной в настоящее время считается теория инфекционного агента, и модель патогенеза представляют так: агент, вызывающий синдром Кавасаки, внедряется в респираторный тракт и инфицирует реснитчатый бронхиальный эпителий, формируя интраплазматические включения, которые могут персистировать в организме. Если у ребенка нет индивидуальной генетической предрасположенности, то возникают умеренные проявления инфицирования или клинические симптомы полностью отсутствуют. При наличии генетической предрасположенности агент проникает в макрофаги и вместе с током крови поражает коронарные артерии [4].

Диагноз синдрома Кавасаки устанавливают в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями, рекомендованными Американской ассоциацией сердца [5, 6]. К основным диагностическим критериям относят: 1) лихорадку не менее 4–5 дней, которая является обязательным симптомом; 2) изменения слизистых оболочек ротовой полости (гиперемия глотки, «малиновый» язык; эритема, сухость и трещины губ); 3) инъекцию сосудов конъюнктивы; 4) полиморфную сыпь; 5) эритему и/или отек кистей и стоп с возможным последующим шелушением кожи; 6) негнойный шейный лимфаденит.

Поражение сердечно-сосудистой системы. Наиболее важным и прогностически значимым проявлением синдрома Кавасаки считается возможное поражение сердечно-сосудистой системы, которое определяет тяжесть течения заболевания в острой стадии и является ведущей причиной отсроченной заболеваемости и смертности. Поскольку определить, вовлечены ли в патологический процесс сердце и коронарные артерии, только по клиническим симптомам трудно или невозможно, основным методом диагностики некоронарных и коронарных изменений является эхокардиография (ЭхоКГ) с исследованием коронарных артерий, рекомендуемая в мире как обязательное инструментальное исследование у ребенка первых месяцев и лет жизни с лихорадкой неясного генеза в течение 7 дней и более. ЭКГ также является обязательным диагностическим методом, применяемым при синдроме Кавасаки.

Некоронарные изменения. К некоронарным изменениям сердца относят: выпот в полости перикарда, патологическую регургитацию на клапанах, поражение миокарда и проводящей системы сердца. По данным J. Lega и соавт., митральная регургитация была обнаружена у 9,8% пациентов, перикардит — у 14,9, изменения левого желудочка — у 10%.

Эхографически поражение миокарда проявляется в виде увеличения полостей желудочков сердца,

нарушения систолической и диастолической функций. В ранней стадии эти изменения могут быть обусловлены миокардитом, в более поздние сроки — ишемией миокарда вследствие поражения коронарных артерий. Миокардит представляет собой частое проявление синдрома Кавасаки в остром периоде [6]. По некоторым данным, выраженность патологических изменений в миокарде не совпадает со степенью поражения коронарных артерий [6]. Другие авторы нашли положительную корреляцию между этими показателями [7]. После применения внутривенного иммуноглобулина клинические и инструментальные признаки поражения миокарда обычно быстро исчезают одновременно с улучшением клинического состояния больного. Однако гистологическими исследованиями показано, что изменения миокарда могут сохраняться спустя многие годы после перенесенного заболевания [6]. В исследованиях S. Yonesaka и соавт. при биопсии миокарда, проведенной через 3 года после синдрома Кавасаки, в 38 случаях были обнаружены гипертрофия, дегенерация миоцитов и фиброз [8]. С. Yutani и соавт. нашли изменения миокарда, включая лимфоцитарную и плазмноклеточную инфильтрацию, фиброз миокарда и дезорганизацию миокардиальных фибрилл, при каждой биопсии у 201 пациента с синдромом Кавасаки [9]. J. Orenstein и соавт. при аутопсии обнаружили «эозинофильный тип» миокардита с наличием множества зрелых эозинофилов, межклеточного и периваскулярного отека, небольшого количества лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов и единичных нейтрофилов [2].

В качестве причин дисфункции левого желудочка и вентрикулярных аритмий, возникающих в отдаленном периоде, рассматривают диффузный фиброз, как последствие ишемического повреждения от микроинфарктов и/или воспалительное повреждение кардиомиоцитов [10].

Патологическая клапанная регургитация в острую фазу болезни может быть обусловлена несколькими причинами: преходящей ишемической дисфункцией папиллярных мышц, вальвулитом, дилатацией полости левого желудочка при миокардите или инфаркте миокарда. Чаше регургитация выражена умеренно и быстро исчезает, редко (по данным литературы, в 1–2% случаев) формируются клапанные пороки. Поражаются преимущественно митральный, реже — аортальные клапаны [6]. Т. Akağı и соавт. отмечают, что поражение клапанов сердца чаще возникало в группе пациентов с наиболее тяжелым течением заболевания, большей продолжительностью лихорадки, более частым поражением коронарных артерий [11].

Наличие избыточного количества жидкости в полости перикарда у больных синдромом Кавасаки обычно обусловлено перикардитом, при этом выявляется и небольшое или умеренное ее количество. В редких случаях разрыв аневризм коронарных ар-

терий может привести к возникновению гемоперикарда.

По данным литературы, частота некоронарных изменений сердца в раннем периоде синдрома Kawasaki выше в группе пациентов с аневризмами коронарных артерий, что, по-видимому, отражает более тяжелое течение заболевания и большую выраженность воспалительного процесса у этих больных. Учитывая, что некоронарные изменения появляются раньше, чем коронарные, некоторые авторы предлагают рассматривать их как предикторы поражения коронарных артерий [12].

Поражение проводящей системы сердца может проявляться нарушениями ритма и проводимости. Патоморфологически при этом выявляются признаки острого воспаления в синусовом узле и атриовентрикулярной проводящей системе, в тяжелых случаях отмечено сдавление клеток проводящей системы вследствие выраженного периваскулярного отека и клеточной инфильтрации [13].

В редких случаях некоронарные изменения сердца при синдроме Kawasaki могут служить причиной формирования приобретенных пороков сердца и сердечной недостаточности.

Патологические изменения коронарных артерий являются наиболее характерными для синдрома Kawasaki и определяющими прогноз здоровья и жизни пациента. К патологическим изменениям коронарных артерий относят коронарит без дилатации, расширение (эктазию) и аневризмы.

К косвенным эхографическим признакам **коронарита** относят: 1) повышение эхогенности стенок коронарных артерий и периваскулярных пространств; 2) неравномерность просвета; 3) извитость; 4) отсутствие постепенного конусообразного сужения диаметра коронарных артерий от проксимальных отделов к дистальным. Повышение эхогенности стенок коронарных артерий, по данным японских авторов, появляется в среднем через 5—7 дней от начала лихорадки и встречается у 100% больных [14]. Нормальный диаметр коронарных артерий не означает отсутствия их повреждения. Это подтверждают данные иммуногистохимического исследования эхографически нормальных коронарных артерий у детей, умерших через 13 мес после острой фазы болезни: интима была утолщена, внутренняя эластическая мембрана разрушена, а в интимае были обнаружены гладкомышечные клетки [10, 15].

Расширение коронарных артерий на протяжении без образования аневризм бывает транзиторное и стойкое. Транзиторная эктазия исчезает к 30-му дню [14]. Транзиторная эктазия встречается у 30% больных, своевременно получивших внутривенный иммуноглобулин [6, 14].

Аневризмы коронарных артерий, считающиеся «ви-зитной карточкой» синдрома Kawasaki, обнаружи-

вают в среднем у 15—25% больных, не получивших лечения [6]. При назначении не позднее 7—10-го дня от начала лихорадки терапии, включающей иммуноглобулин для внутривенного введения 2 г/кг в одной инфузии в сочетании с аспирином, риск образования аневризм снижается до 3—9% [5, 6]. Согласно действующим рекомендациям Американской ассоциации сердца 2004 г. к мелким относят аневризмы с внутренним диаметром <5 мм, к средним — 5—8 мм и к гигантским — >8 мм. Эта классификация не учитывает размеры тела пациента. Поэтому канадскими учеными была предложена новая система оценки размеров аневризм коронарных артерий, основанная на вычислении Z-баллов. Z-баллы вычисляют путем деления разности между истинным (наблюдаемым) диаметром коронарных артерий и нормальным (ожидаемым) значением диаметра данного сегмента коронарных артерий (определенным по площади поверхности тела пациента) на стандартное отклонение [16]. По этой классификации мелкими называются аневризмы, если их диаметр находится в интервале 2,5—5,0 Z-баллов; средними — от 5,0 до 10,0 Z-баллов; гигантскими — 10,0 и более Z-баллов [17]. Эта классификация учитывает антропометрические данные пациента и более объективно отражает степень имеющихся у него нарушений гемодинамики.

Механизм формирования аневризм. Аневризмы коронарных артерий редко формируются до 7—10-го дня болезни. В первые дни болезни происходит набухание эндотелиальных клеток и субэндотелиальный отек. Основными воспалительными клетками являются нейтрофилы, затем макрофаги и лимфоциты [18, 19]. Предполагаемый механизм формирования аневризм по А. Suzuki и соавт. воспаление коронарных артерий начинается с набухания эндотелиальных клеток и субэндотелиального отека. Затем все слои инфильтрируются большими мононуклеарными клетками, сопровождаемыми лимфоцитами и плазматическими клетками [15]. Далее начинается деструкция внутренней эластической мембраны (в среднем к 7—10-му дню болезни). Эластический каркас разрушается и происходит формирование аневризм [20].

В 2012 г. авторами из США и Канады были представлены результаты световой и электронной микроскопии образцов 32 аутопсий, 8 сердечных трансплантатов и одной иссеченной аневризмы больных с синдромом Kawasaki. Полученные данные позволили по-новому трактовать патологические процессы в коронарных артериях. Авторы показали, что в повреждении стенки коронарных артерий участвуют три процесса: 1) острый некротизирующий артериит; 2) подострый/хронический васкулит и 3) люминальная миофибробластная пролиферация. Некротизирующий артериит начинается в эндотелии и прогрессирует по направлению к адвентиции, разрушая

все слои, только адвентиция остается интактной. Основными воспалительными клетками являются нейтрофилы. Некротизирующий артериит завершается в первые 2 нед от начала лихорадки. Следствием этого патологического процесса может быть образование сферических аневризм, разрыв и тромбоз коронарных артерий в течение первого месяца болезни. Подострый/хронический васкулит начинается в первые 2 нед от начала заболевания, но может продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет. Этот процесс тесно связан с люминальной миофибробластной пролиферацией. Воспаление начинается в периваскулярных/адвентициальных *vasa vasorum* и прогрессивно распространяется в сторону просвета коронарной артерии (в противоположную сторону для некротизирующего артериита). Воспалительные клетки, преобладающие при этом процессе, — лимфоциты, сопровождаемые различным количеством эозинофилов и плазматических клеток; макрофаги, тучные клетки и нейтрофилы встречаются в небольшом количестве. Люминальная миофибробластная пролиферация — активный пролиферативный стенозирующий процесс с участием миофибробластов, происходящих из гладкомышечных клеток, с последующей продукцией матрикса. Гладкомышечные клетки, стимулированные подострым/хроническим воспалением, увеличиваются, становятся плеоморфными, мигрируют из меди в интиму через разрушенную внутреннюю эластическую мембрану и продуцируют больше коллагеновых и эластиновых волокон, чем обычно, что приводит к утолщению интимы [2].

А. Suzuki и соавт. при иммуногистохимических исследованиях, выполненных на образцах 14 больных, умерших в промежутке от 15 дней до 19 лет после дебюта, были исследованы 4 фактора роста: трансформирующий фактор роста- β_1 (TGF- β_1), тромбоцитарный фактор роста-A (PDGF-A), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), которые участвуют в воспалении и пролиферации интимы. Трансформирующий фактор роста TGF- β_1 влияет на рост клетки и синтез экстрацеллюлярного матрикса и играет центральную роль в сосудистом восстановлении. Тромбоцитарный фактор роста PDGF-A стимулирует пролиферацию и миграцию сосудистых гладкомышечных клеток. Основной фактор роста фибробластов bFGF является мощным гладкомышечным митогеном и также стимулирует рост эндотелиальных клеток и ангиогенез. Васкулоэндотелиальный VEGF является другим важным фактором ангиогенеза. Эти ангиогенные факторы играют важную роль в утолщении интимы [15].

В течение первого года после болезни в участках аневризм, богатых гладкомышечными клетками, обнаруживалась активная экспрессия сосудистых факторов роста, которые стимулировали процесс проли-

ферации интимы, результатом чего было уменьшение размера аневризм. Через год стенки аневризм имели изменения в виде фиброзных рубцов или кальцификации, и в этот период уже наблюдалась незначительная экспрессия факторов роста. При тромботической окклюзии курс ремоделирования коронарных артерий менялся от интимальной пролиферации на ангиогенез для реканализации. Таким образом, интима и медиа окклюзированных аневризм не утолщались, а оставались тонкими, а некоторые участки адвентиции были утолщены из-за обилия *vasa vasorum*. В организованных тромбах не было экспрессии каких-либо факторов роста, но в реканализованных сосудах обнаружили сильную экспрессию факторов роста TGF- β_1 , PDGF-A, bFGF и VEGF.

Таким образом, спустя месяцы или годы после острой стадии аневризмы могут регрессировать, сохранять стабильные размеры, прогрессировать до обструкции, окклюзии и стеноза с последующим возможным развитием реканализации и коллатеральных артерий, возможен разрыв имеющихся аневризм, а также появление новых аневризм.

Исходы аневризм коронарных артерий при динамическом наблюдении. По данным литературы, аневризмы коронарных артерий исчезают через 1—2 года от начала заболевания приблизительно в 50—60% случаев [19, 21, 22]. Но в «восстановившихся» артериях гистологические изменения сохраняются [19, 23]. Уменьшение диаметра просвета сосуда обычно является результатом люминальной миофибробластной пролиферации, в более редких случаях уменьшение и исчезновение аневризм происходит за счет организации и реканализации тромбов [20, 24]. Вероятность исчезновения аневризм выше при их маленьком диаметре, веретенообразной форме, при локализации в дистальных отделах коронарных артерий и у пациентов в возрасте до 1 года [6]. Гигантские аневризмы, как правило, сохраняются.

Стенотические изменения возникают приблизительно в 4—20% случаев [20, 21, 25—27]. Турбулентный поток, скопление тромбоцитов, увеличение напряжения сдвига и изменение pH стимулируют эндотелиальные клетки, происходит экспрессия тканевого активатора пламиногена, который активирует фактор роста TGF- β_1 . Активация указанного фактора вызывает трансформацию миофибробластов из эндотелиальных клеток (эндотелиально-мезенхимальная трансформация), из фибробластов адвентиции, из гладкомышечных клеток меди и фиброцитов периферической крови. Вновь образованные миофибробласты вызывают секрецию ИЛ-17, ИЛ-6, хемокинов, а также активных факторов роста bFGF и PDGF-A. Интерлейкины привлекают воспалительные клетки (нейтрофилы), а факторы роста bFGF и PDGF-A стимулируют синтез, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток в интима,

которые, в свою очередь, вызывают синтез экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к утолщению интимы. Увеличивающиеся слои толстой интимы (процесс миофиброзной пролиферации) постепенно уплотняются, и часть из них замещается на фиброзные слои. Так как на «входе» и «выходе» из аневризмы условия наименее благоприятные, то стеноз коронарных артерий чаще возникает именно здесь [15, 28]. Гемодинамически значимый стеноз может развиваться как через несколько месяцев, так и через несколько лет после перенесенного синдрома Kawasaki. Вероятность возникновения стеноза зависит от размера аневризм и возрастает по мере увеличения периода, прошедшего от начала заболевания. Высокая вероятность развития коронарных стенозов существует при наличии аневризм 6 мм и более. Наиболее неблагоприятный прогноз имеют дети с гигантскими аневризмами [29]. По данным Е. Tsuda и соавт., у пациентов с гигантскими аневризмами стеноз коронарных артерий через 5, 10 и 15 лет после перенесенного синдрома Kawasaki был установлен соответственно в 44, 62 и 74% случаев; у пациентов с аневризмами диаметром от 6 до 8 мм — в 65,20 и 58% случаев соответственно; ни у одного из пациентов с аневризмами менее 6 мм стеноз коронарных артерий не был обнаружен [30–32]. По данным F. Mueller и соавт., 4 из 15 пациентов с аневризмами более 5 мм, перенесших синдром Kawasaki, развили тяжелый стеноз коронарных артерий и нуждались в хирургическом лечении в среднем через 9,8 года (1 год–15,6 года) после начала болезни [33]. Стенотические изменения наряду с коронарным тромбозом являются частой причиной инфаркта миокарда и внезапной смерти у пациентов.

Развитие тромбоза коронарных артерий возможно в разные сроки от начала заболевания. Наиболее высокий риск тромбоза приходится на период до 60-го дня от начала болезни (максимальная частота — в интервале 15–45 дней) [21]. Причинами тромбоза считают: 1) снижение скорости кровотока в аневризмах (если на уровне мелких аневризм скорость достоверно не снижается, то в средних аневризмах она снижается в 1,5 раза, а в гигантских — в 2–2,5 раза) [34]; 2) турбулентность кровотока в аневризмах; 3) нарушение функционального состояния эндотелия как следствие коронарита (снижение антитромботических свойств); 4) тромбоцитоз [35].

Очень редко возможно появление новых и увеличение размеров уже имеющихся аневризм. Образование новых аневризм, по данным литературы, зафиксировано проксимальнее и дистальнее локального стеноза и расценивается как результат местных гемодинамических нарушений (пре- и постстенотическая дилатация) [32, 36]. Иногда аневризмы могут возникать вновь в тех сегментах сосудов, где они были в остром периоде, а затем исчезли. Е. Tsuda и соавт.

описали случай увеличения аневризмы правой коронарной артерии от 4,4 до 19,5 мм за 18 лет наблюдения. Эти же авторы наблюдали увеличение аневризмы передней нисходящей артерии с 10 до 15 мм в течение 1 года. Т. Kobayashi и соавт. также представили наблюдение увеличения аневризмы с 6 до 86 мм. В связи с угрозой разрыва аневризмы была проведена операция аортокоронарного шунтирования с аневризмэктомией. При гистологическом исследовании стенок аневризмы обнаружено значительное утолщение интимы, разрушение внутренней эластической мембраны, утолщение меди [36].

Разрыв аневризмы может произойти в течение острой и подострой стадии болезни. Приблизительно 10% пациентов, которые умерли в острую стадию болезни, имели тампонаду сердца из-за разрыва аневризм коронарных артерий [37]. В представленных в литературе случаях разрыв аневризм происходил в интервале от 13-го до 28-го дня от начала заболевания.

Клинические проявления. В острой стадии синдрома Kawasaki клинические проявления патологии сердечно-сосудистой системы могут быть обусловлены миокардитом (сердечная недостаточность вплоть до синдрома низкого сердечного выброса и кардиогенного шока), патологической клапанной регургитацией (сердечные шумы), вовлечением в патологический процесс проводящей системы сердца (аритмии), реже — ишемией миокарда вследствие коронарита или тромбоза аоронарных артерий. Клиническими признаками ишемии могут быть боли за грудиной, иррадиирующие в левую руку, нижнюю челюсть, зубы, плечо, под лопатку и т.д. Может беспокоить также ощущение тяжести, жжения, давления за грудиной, чувство нехватки воздуха, иногда — боль в верхней части живота. Интенсивность боли бывает различной: от труднопереносимой до едва выраженной, сравнимой с ощущением дискомфорта, могут наблюдаться бледность лица, потливость, тахикардия. Дети раннего возраста не могут пожаловаться на боль, тем более описать ее характер. Эквивалентом ишемических болей у детей могут быть внезапный крик, резкая бледность, потливость, абдоминальный синдром [38].

Отсутствие жалоб больного и патологических изменений на ЭКГ при синдроме Kawasaki не свидетельствует об отсутствии патологических изменений сердечно-сосудистой системы. Клинических проявлений поражения сердца и коронарных артерий может не быть даже при наличии тяжелых структурных изменений коронарных артерий. Аневризмы, независимо от их размера, не создают препятствия коронарному кровотоку и обычно не сопровождаются клиническими симптомами до развития гемодинамически значимых обструктивных изменений (тромбоз, стеноз). Интракоронарные тромбы в аневризмах могут

не проявляться клинически в случае их пристеночного расположения и сохранения удовлетворительного коронарного кровотока [39]. Стеноз коронарных артерий также может длительное время протекать бессимптомно, и первой клинической манифестацией может оказаться инфаркт миокарда или внезапная смерть [15].

Наиболее частая локализация инфаркта миокарда — переднеперегородочные и нижние сегменты левого желудочка [40]. Н. Kato и соавт. проанализировали клинические данные 195 пациентов, перенесших инфаркт миокарда после синдрома Кавасаки [41]. В 73% случаев инфаркт произошел в течение первого года после начала заболевания. У 16% выживших после первой атаки произошел повторный инфаркт миокарда. Летальность после первого инфаркта составила 22%, после второго — 66%, после третьего — 87%. У 43% выживших пациентов впоследствии не отмечалось кардиальной дисфункции, у остальных выявляли такие нарушения, как митральная недостаточность, снижение фракции выброса левого желудочка, аневризма левого желудочка. Н. Kato и соавт. также проанализировали 594 случая болезни; по их данным, острый инфаркт миокарда возникает чаще в течение первых 2 лет после перенесенного заболевания и преимущественно связан с образованием свежих тромбов [21].

Е. Tsuda и соавт. наблюдали 60 больных с синдромом Кавасаки, перенесших инфаркт миокарда. [40, 42]. У всех больных в дебюте заболевания

были гигантские аневризмы коронарных артерий. У 30 (1/2) больных из этой группы инфаркт миокарда произошел в первые 6 мес после начала болезни, у 8 (13,3%) — через 6—12 мес, у 8 (13,3%) — на 2-м году, у 7 (11,7%) — через 2—5 лет, у 3 — через 5—10 лет, у 2 — через 10—20 лет, у 2 — через 20—30 лет. У 13 пациентов повторный инфаркт наблюдался через 20 дней — 12,3 года после первого. У 20 (33,3%) пациентов, перенесших инфаркт, через несколько лет развилась желудочковая тахикардия. Летальность после инфаркта миокарда составила 25%: в 3 случаях смерть наступила сразу, в остальных случаях интервал между инфарктом и летальным исходом составил от 2 мес до 26 лет.

Таким образом, синдром Кавасаки, известный в мире как самостоятельное заболевание более 40 лет, привлекает внимание врачей и исследователей разных стран. Этот системный васкулит детского возраста может приводить к опасным для жизни и здоровья последствиям, которые могут проявиться как в раннем детском возрасте, так и спустя несколько лет или десятилетий после перенесенного заболевания. До настоящего времени остается много нерешенных вопросов, касающихся этиологии синдрома Кавасаки, лечения пациентов, резистентных к внутривенному введению иммуноглобулина, тактики длительного наблюдения реконвалесцентов, направленной на предотвращение кардиоваскулярных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Uehara R., Belay E.D. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe and the United States. *J Epidemiol* 2012; 22: 2: 79—85.
2. Orenstein J.M., Stanford T. Shulman et al. Three links vasculopathic process Characterize Rawasaki Disease: a light and transmission electron microscopic study. *National Institutes of health* 2012; 7: 1—24.
3. Abstracts of the 10th International Kawasaki Disease Symposium. February 7—10, 2012. Kyoto, Japan. *Pediatr Int* 2012; 54: Suppl 1: 38—142.
4. Rowley A.H. Can a systems biology approach unlock the mysteries of Kawasaki disease. *WIREs Syst Biol Med* 2013; 5: 221—229.
5. Лыскина Г.А., Виноградова О.И., Ширинская О.Г. и др. Клиника, диагностика и лечение синдрома Кавасаки. М 2012; 62. (Lyskina G.A. Vinogradova O.I. Shirinskaya O.G. et al. Clinic, diagnostics and treatment of a Kawasaki syndrome. Moscow 2012; 62.)
6. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114: 6: 1708—1733.
7. Printz B.F., Sleeper L.A., Newburger J.W. et al. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 86—92.
8. Yonesaka S., Takahashi T., Matubara T. et al. Histopathological study of Rawasaki disease with special reference to the relation between the myocardial sequelae and regional wall motion abnormalities of the left ventricle. *Jpn Circ J* 1992; 56: 352—358.
9. Yutani C., Go S., Kamiya T. et al. Cardiac biopsy of Kawasaki disease. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 9: 470—473.
10. Gordon J.B., Kahn A.M., Burns J.C. When children with kawasaki disease grow up. Myocardial and vascular complications in adulthood. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1911—1920.
11. Akagi T., Kato H., Inoue H.K. et al. Valvular heart disease in Kawasaki syndrome--incidence and natural history. *Kurume Med J* 1989; 36: 3: 137—149.
12. Lega J.C., Bozio A., Cimaz R. et al. Extracoronary echocardiographic findings as predictors of coronary artery lesions in the initial phase of Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2013; 98: 97—102.
13. Fujiwara H., Kawai C., Hamashima Y. Clinicopathologic study of the conduction systems in 10 patients with Kawasaki's disease (mucocutaneous lymph node syndrome. *Am Heart J* 1978; 96: 6: 744—750.
14. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008)—digest version. *Circ J* 2010; 74: 1989—2020.

15. Suzuki A., Miyagawa-Tomita S., Nakazawa M., Yutani C. Remodeling of coronary artery lesions due to Kawasaki disease: comparison of angiographic and immunohistochemical findings. *Jpn Heart J* 2000; 41: 245—256.
16. Chubb H., Simpson J.M. The use of Z-scores in pediatric cardiology. *Pediatr Cardiol* 2012; 5: 2: 179—184.
17. Manlhiot C., Millar K., Golding F. et al. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on Coronary Artery Z-scores after Kawasaki Disease. Springer Science+Business Media, LLC 2009; DOI 10.1007/s00246-009-9599-7.
18. Takahashi K., Oharaseki T., Naoe S. et al. Neutrophilic involvement in the damage of coronary arteries in acute stage of Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2005; 47: 305—310.
19. Sugimura T., Kato H., Inoue O. et al. Intravascular ultrasound of coronary arteries in children. Assessment of the wall morphology and the lumen after Kawasaki disease. *Circulation* 1994; 89: 1: 258—265.
20. Tanaka N., Naoe S., Masuda H. et al. Pathological study of sequelae of Kawasaki disease (MCLS). With special reference to the heart and coronary arterial lesions. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36: 10: 1513—1527.
21. Kato H., Sugimura T., Akagi T. et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996; 94: 6: 1379—1385.
22. Kato H., Ichinose E., Yoshioka F. et al. Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: serial coronary angiography and long-term follow-up study. *Am J Cardiol* 1982; 49: 7: 1758—1766.
23. Iemura M., Ishii M., Sugimura T. et al. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: vascular wall morphology and function. *Heart* 2000; 83: 3: 307—311.
24. Fujiwara H., Fujiwara T., Kao T.C. et al. Pathology of Kawasaki disease in the healed stage. Relationships between typical and atypical cases of Kawasaki disease. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36: 6: 857—867.
25. Ishii M., Ueno T., Ikeda H. et al. Sequential follow-up results of catheter intervention for coronary artery lesions after Kawasaki disease: quantitative coronary artery angiography and intravascular ultrasound imaging study. *Circulation* 2002; 105: 25: 3004—3010.
26. Su H.M., Voon W.C., Hsieh C.C. et al. Coronary artery aneurysm in a young patient with acute myocardial infarction: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2004; 20: 399—403.
27. Wong D., Harder J., Jadavji T. Kawasaki disease, myocardial infarction and coronary artery revascularization. *Can J Cardiol* 2005; 21: 7: 601—604.
28. Shimizu C., Oharaseki T., Takahashi K. et al. The role of TGF β_1 and myofibroblasts in the arteritis of Kawasaki disease. *Human Pathol* 2013; 44: 189—198.
29. Lee M.L., Hsia C.H. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty for Coronary Arterial Stenosis in a 10-Year-Old Boy with Kawasaki Disease and a Brief Review. *Pediatr Cardiol* 2007; 29: 2: 422—426.
30. Imai Y., Sunagawa K., Ayusawa M. et al. A fatal case of ruptured giant coronary artery aneurism. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 130—133.
31. Takahashi K., Oharaseki T., Yokouchi Y. et al. Kawasaki disease: basic and pathological findings. *Clip Exp Nefrol* 2012; DOI 10.1007/s10157-012-0734-z.
32. Tsuda E., Kamiya T., Ono Y. et al. Dilated coronary arterial lesions in the late period after Kawasaki disease. *Heart* 2005; 91: 2: 177—182.
33. Mueller F., Knirsch W., Harpes P. et al. Long-term follow-up of acute changes in coronary artery diameter caused by Kawasaki disease: risk factors for development of stenotic lesions. *Clin Res Cardiol* 2009; 98: 501—507.
34. Hamaoka K., Onouchi Z. Effects of coronary artery aneurysms on intracoronary flow velocity dynamics in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 10: 873—875.
35. Waki K., Baba K. Transcatheter polytetrafluoroethylene-covered stent implantation in a giant coronary artery aneurysm of a child with Kawasaki disease—a potential novel treatment. *Catheter. Cardiovasc Interv* 2006; 68: 1: 74—77.
36. Kobayashi T., Sone K., Shinohara M. et al. Images in cardiovascular medicine. Giant coronary aneurysm of Kawasaki disease developing during postacute phase. *Circulation* 1998; 98: 1: 92—93.
37. Takahashi K., Oharaseki T., Yokouchi Y. et al. A half-century of autopsy results — incidence of pediatric vasculitis syndromes. Especially Kawasaki disease. *Circ J* 2012; 76: 964—970.
38. Брегель Л.В., Субботин В.М., Белозеров Ю.М. Болезнь Kawasaki — особенности клинических симптомов и коронарных проявлений у детей российской популяции. *Педиатрия* 2009; 3: 277—286. (Bregel L.V., Subbotin V.M., Belozyorov Y.M. Illness of Kawasaki — features of clinical symptoms and the kardialnykh of manifestations at children of the Russian population. *Pediatrics* 2009; 3: 277—286.)
39. Ширинская О.Г., Лыскина Г.А., Бокерия О.Л. и др. Синдром Kawasaki с поражением сердечно-сосудистой системы: отдаленные последствия. *Вопр соврем педиат* 2013; 4: 92—103. (Shirinskaya O.G., Lyskina G.A., Bokeriya O.L. et al. Syndrome of Kawasaki with defeat cardiovascular sistemy: ot dalyonny consequences. *Vopr sovrem pediat* 2013; 4: 92—103.)
40. Tsuda E., Hirata T., Matsuo O. et al. The 30-year outcome for patients after myocardial infarction due to coronary artery lesions caused by Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2010; 32: 176—182.
41. Kato H., Ichinose E., Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analyses in 195 cases. *J Pediatr* 1986; 108: 923—927.
42. Tsuda E., Matsuo M., Naito H. et al. Clinical features in adults with coronary arterial lesions caused by presumed Kawasaki disease. *Cardiol Young* 2007; 17: 1: 84—89.

Поступила 28.05.14

Клинические особенности синдрома Kawasaki у детей, заболевших в возрасте до 6 месяцев

Г.А. Лыскина, А. В. Торбяк

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Clinical features of Kawasaki syndrome in infants less than 6 months of age

G.A. Lyskina, A.V. Torbyak

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Синдром Kawasaki — остро протекающее системное заболевание. Клинически характеризуется лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, возможным поражением коронарных и других висцеральных артерий. Заболевание встречается преимущественно у детей моложе 5 лет. У пациентов моложе 6 мес он встречается реже и может иметь тяжелое течение. Эти дети имеют высокий риск формирования аневризм коронарных артерий. Отсутствие настороженности в плане возможности развития синдрома Kawasaki в этом возрасте способствует отсроченному лечению и ухудшению прогноза. Синдром Kawasaki должен рассматриваться как вероятная причина продолжительной лихорадки даже у самых маленьких детей. Высокая лихорадка неясного генеза у ребенка первых месяцев и лет жизни в течение 7 дней и более — это показание к эхокардиографии с исследованием коронарных артерий. В представленном обзоре приводится анализ исследований разных лет из США, Канады, Кореи, Тайваня, посвященных особенностям заболевания у детей младше 6 мес, в том числе у новорожденных.

Ключевые слова: дети моложе 6 мес, новорожденные, синдром Kawasaki, коронарные артерии, возрастные особенности.

Kawasaki syndrome is an acute systemic disease. It is clinically characterized by fever, changes in the mucous membranes, skin, lymph nodes, and possible involvement of coronary and other visceral arteries. The disease is encountered mainly in children less than 5 years of age. In the patients aged less than 6 months it occurs less frequently and may be severe. These babies are at high risk for coronary artery aneurysms. The lack of alertness to the possible development of Kawasaki syndrome at this age delays treatment and worsens prognosis. The Kawasaki syndrome should be considered as a possible cause of prolonged fever even in youngest infants. High fever of unclear genesis in a baby within the first months and 7 days or more of life is an indication for echocardiographic examination of the coronary arteries. The presented review analyzes the studies conducted in different years in the USA, Canada, Korea, and on the specific features of the disease in infants less than 6 months, including in neonates.

Key words: children younger than 6 months, neonatal infants, Kawasaki syndrome, coronary arteries, age-related features.

Слизисто-кожный лимфонулярный синдром — остро протекающее системное заболевание, характеризующееся морфологически преимущественным поражением средних и мелких артерий с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита, а клинически — лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, возможным поражением коронарных и других висцеральных артерий. В литературе и в практической медицине заболевание называют по имени автора, впервые его описавшего в 1967 г., — синдром Kawasaki, или болезнь Kawasaki. Синдром Kawasaki признан ведущей причиной приобретенных заболеваний сердца у детей, прежде всего патологии коронарных артерий

[1, 2]. Эти изменения в ряде случаев могут сохраняться у пациента всю жизнь, приводя к ишемической болезни сердца и инфаркту миокарда в детском и молодом возрасте [1].

Синдром Kawasaki встречается преимущественно у детей моложе 5 лет, чаще болеют мальчики. У пациентов моложе 6 мес он встречается реже (или редко диагностируется), чем в других возрастных группах [3, 4]. В то же время, судя по данным литературы, у заболевших синдромом Kawasaki в первые месяцы жизни есть ряд особенностей, влияющих на несвоевременность диагностики и прогноз.

Для синдрома Kawasaki характерно циклическое течение с чередованием трех стадий: острая лихорадочная продолжительностью 1—2 нед (иногда до 4—5 нед), подострая — 3—5 нед и выздоровление — через 6—10 нед с момента начала болезни. Для установления диагноза требуется выявить основные клинические симптомы, которые в 1990 и 2004 г. разработал и опубликовал комитет по ревматизму, эндокардиту и болезни Kawasaki при Американской ассоциации сердца [1]. Основных симптомов (критериев) шесть [2, 5]:

© Г.А. Лыскина, А. В. Торбяк, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:32–39

Адрес для корреспонденции: Лыскина Галина Афанасьевна — д.м.н., проф. каф. детских болезней лечебного факультета Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Торбяк Алена Владимировна — асп. каф., врач-кардиолог окружного консультативно-диагностического центра

119981 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1

- 1) лихорадка длительностью минимум 4 дня;
- 2) инъекция сосудов конъюнктивы;
- 3) изменения губ и ротовой полости (сухость, эритема, трещины губ и/или диффузная эритема слизистой полости рта или глотки и/или «малиновый язык»);
- 4) изменения периферических отделов конечностей (эритема ладоней и подошв и/или плотный отек тыльной поверхности кистей и стоп и/или шелушение пальцев, начинающееся с околоногтевой области);
- 5) сыпь;
- 6) шейная лимфаденопатия.

Могут выявляться и другие симптомы, не противоречащие диагнозу синдрома Kawasaki: эритема в области рубчика БЦЖ, перианальный дерматит, артриты и артралгии, диарея, рвота, боли в животе. Встречаются признаки «острого живота», поражения мочевыводящей системы и ЦНС, нейро-сенсорная тугоухость, крайне редко — отек яичек, легочные инфильтраты, плевральный выпот, гемофагоцитарный синдром [5]. Поражение сердечно-сосудистой системы, которое встречается в среднем у $1/3$ больных, может определять тяжесть течения в острой стадии и является ведущей причиной отсроченной заболеваемости и смертности. В острой стадии в патологический процесс могут быть вовлечены перикард, миокард, эндокард, клапанный аппарат и коронарные артерии. Наибольшее значение для прогноза имеет поражение коронарных артерий с образованием аневризм. При лабораторных исследованиях в острой стадии отмечаются нейтрофильный лейкоцитоз, нормохромная анемия, может быть кратковременное повышение уровня трансаминаз, билирубина, нередко стерильная лейкоцитурия. Показатели острой фазы воспаления, такие как увеличение СОЭ и С-реактивного белка, очень характерны для синдрома Kawasaki и обычно возвращаются к норме к 4—8-й неделе от начала заболевания. Характерная черта болезни — тромбоцитоз, который обычно появляется на 2-й неделе, достигает пика на 3-й неделе, постепенно возвращается к норме на 6—10-й неделе.

Диагноз синдрома Kawasaki устанавливают при наличии 5 из 6 основных симптомов (обязательна лихорадка) или 4 (3) критериев + коронарные аневризмы. При меньшем количестве основных симптомов при наличии признаков поражения сердца состояние классифицируют как «неполный синдром Kawasaki». Запоздалое диагностирование или отсутствие диагностирования заболевания во многом объясняются наличием неполных форм.

Вопрос о возрастных особенностях синдрома Kawasaki был поднят в 1986 г. J. Burns и соавт. опубликовали 8 случаев с синдромом Kawasaki у пациентов моложе 6 мес, которые находились под наблюдением

в двух крупных исследовательских центрах в Бостоне и Денвере с января 1982 г. по май 1984 г. [3]. При анализе обзорных статей, написанных на основании наблюдения больших групп пациентов (от 120 до 27 85) позднее, уже в 2000-х годах, обращает на себя внимание поразительное сходство с ними результатов наблюдения той малой выборки, которую проанализировали в 1980-х годах J. Burns и соавт. Это были случаи достаточно тяжелого течения заболевания. Например, у одного ребенка (возраст 1,5 мес, диагноз поставлен на 12-й день) лихорадка длилась всего 3 дня, после чего развились серьезные неврологические осложнения, нестабильность температуры тела с неустойчивой глубокой гипотермией, которые разрешились в течение недели. У остальных больных лихорадка продолжалась необычно долго (медиана 18,7 дня, диапазон 3—35 дней) по сравнению со средней продолжительностью лихорадки (11,8 дня) у пациентов с синдромом Kawasaki. Сыпь и двусторонний негнойный конъюнктивит и/или передний увеит имели место у всех больных. Шейная лимфаденопатия была самым редким симптомом. У всех больных имели место лейкоцитоз $>15 \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом влево, анемия, повышение СОЭ (у 7 из 8 пациентов), тромбоцитоз $>450 \cdot 10^9/\text{л}$ (у 7). У одного ребенка отмечалась тромбоцитопения в результате развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. У 3 детей выявлялся плеоцитоз спинномозговой жидкости, у 6 — стерильная лейкоцитурия. Коронарные аневризмы сформировались у 6 детей. Двое пациентов погибли. На аутопсии был выявлен распространенный васкулит экстрапаренхиматозных артерий мышечно-эластического типа среднего и крупного калибра. В стенках сосудов наблюдались разные стадии воспалительного процесса вплоть до трансмуральных инфильтратов, ассоциированных с практически полной обтурацией просвета тромбоцитарными массами. Были также выявлены ишемическая кардиомиопатия и множественные фокусы ишемического некроза в нескольких органах. Сложилось впечатление, что либо синдром Kawasaki редко встречается у самых маленьких детей, либо его редко диагностируют. Поэтому авторы предположили, что заболеваемость и смертность от синдрома Kawasaki среди детей моложе 6 мес высока. Важно также отметить, что тогда ни один из больных синдромом Kawasaki более старшего возраста, наблюдавшихся в двух учреждениях Бостона и Денвера, не погиб, в то время как из 8 больных моложе 6 мес погибли двое, что также свидетельствует о тяжелом течении заболевания у самых маленьких детей.

P. Vanliefinghen и соавт. опубликовали результаты наблюдения девочки 6 мес жизни, скончавшейся в условиях, напоминавших «внезапную смерть грудного ребенка» [6]. Девочка была доставлена в клинику после наступления летального исхода дома — она

была обнаружена утром в своей кровати бледной, неподвижной. Состояние девочки в предыдущие часы оставалось нормальным. Вскрытие, проведенное с согласия родителей, выявило наличие гемоперикарда. Коронарные артерии были сильно изогнуты и расширены. У основания левой коронарной артерии, в 3–4 мм от устья, непосредственно ниже впадения огибающей артерии обнаружена аневризма (диаметром 5 мм) с наличием тромбов и имеющая разрыв 3×4 мм. Обнаружено 5 аневризм правой коронарной артерии с явлениями тромбоза в одной из них. В зонах аневризм наблюдались обширные поражения с воспалительным лимфомакрофагальным инфильтратом, фиброзные уплотнения интимы. Поражения сопровождались либо эндолюминальным тромбозом, более или менее облитерирующим, либо париетальным разрывом в пораженных зонах. Эти признаки были диссеминированными — поражения сосудов такого же типа были обнаружены в брыжейке, яичниках, брыжейке маточной трубы. Паренхиматозных нарушений не отмечено. Таким образом, причиной смерти стала острая тампонада сердца, которая была вызвана разрывом аневризмы левой коронарной артерии, последовавшим за ее тромбозом. При опросе выяснилось, что за 24 дня до описанных событий у ребенка повысилась температура до 38,5°C, что связали с ринофарингитом и катаральным двусторонним отитом, применяли антибактериальную терапию и парацетамол. На 5-й день антибактериальная терапия была скорректирована в связи с сохранявшейся температурой и появлением сыпи, которую расценили как следствие медикаментозной аллергии. Отмечены двусторонняя инъекция конъюнктивы, сильная сухость губ. На 12-й день болезни ребенок не лихорадил, но был капризным, что объясняли прорезыванием зубов и ринобронхитом. Создалось впечатление, что ситуация нормализовалась, однако через несколько дней наступил летальный исход. Анализ истории болезни и результаты вскрытия позволили поставить диагноз болезни Kawasaki. В данном наблюдении критериями, позволившими ее диагностировать, были: сохраняющаяся, несмотря на лечение, температура; фарингит, возможный хейлит, двусторонний конъюнктивит, сыпь, данные гистологического исследования. Даже несмотря на то что разрыв коронарной аневризмы — редкое осложнение ранней стадии заболевания, лучшая осведомленность о неполных формах синдрома могла бы способствовать более ранней диагностике и началу лечения, снижая риск коронарных осложнений [6].

В 2000-х годах рядом исследователей было сделано предположение, что частота, характер течения и прогноз синдрома Kawasaki у детей в разных возрастных группах могут быть различными [4, 7–11]. По данным исследований, проведенных в разные годы в США, Канаде, Корее, Тайване, количество детей моложе 6

мес с синдромом Kawasaki составило 10,4–21% [4, 7–10], 4% [11]. Говоря об особенностях клинической картины у детей моложе 6 мес, следует отметить, что лихорадка в течение 5 дней и сыпь были самыми распространенными симптомами, а шейная лимфаденопатия — самым редким симптомом [10]. Частота стерильной лейкоцитурii оказалась выше у детей моложе 6 мес [4], чем у более старших детей. В исследовании H. Liu и соавт. также отмечается, что клиническое состояние детей моложе 6 мес в меньшей степени соответствует диагностическим критериям синдрома Kawasaki в первые 10 дней болезни [8]. Несколько авторов сообщили, что младенцы моложе 6 мес имеют более выраженный лейкоцитоз [9–11], который вкупе с тромбоцитозом [4, 8, 9, 11, 12] и анемией [4, 8, 10, 12] может свидетельствовать о более тяжелом воспалительном процессе [4]. У детей моложе 6 мес отмечены статистически достоверно наименьшие показатели уровня альбумина [8, 11] и общего белка сыворотки крови [12], более высокие показатели триглицеридов [4] и статистически достоверно наименьший уровень холестерина. Ранее было установлено, что измененный липидный профиль является фактором риска поражения коронарных артерий [8].

В ряде исследований (табл. 1) была показана большая частота неполного синдрома Kawasaki у детей моложе 6 мес [3, 4, 6–8, 13]. Известно, что поражение коронарных артерий встречается чаще при неполном синдроме [11, 14, 15].

Как видно из табл. 1, частота неполного синдрома Kawasaki среди детей моложе 6 мес значительно выше, чем в старших группах. Является ли неполный синдром независимым фактором риска поражения коронарных артерий или нет, остается предметом дискуссий. Очевидно, что в данных различных авторов имеют место разночтения в определении неполного синдрома.

Так как этиология синдрома Kawasaki неизвестна, терапия имеет неспецифический характер. Она направлена на модуляцию иммунного ответа и ингибирование активации тромбоцитов. Достоверно помогает предупредить формирование коронарных аневризм только лечение с использованием иммуноглобулина для внутривенного введения, а предотвратить тромботические осложнения — использование ацетилсалициловой кислоты. Расширение или аневризмы коронарных артерий развиваются у 25% детей, не получавших адекватной терапии. Применение иммуноглобулина в первые 7–10 дней болезни снижает риск повреждения коронарных артерий в 5 раз и более. Поэтому так важно установить диагноз и начать лечение иммунным глобулином не позднее 10-го дня болезни. Однако, как отмечают многие авторы, детям моложе 6 мес диагноз ставился позже, чем в других возрастных группах [4, 8, 10, 11], и соответственно меньшее число детей получили иммунный глобулин до 10-го дня болезни [4]. J. Genizi и соавт.,

Таблица 1. Частота неполного синдрома Kawasaki у детей моложе 6 мес и старше 6 мес жизни

Источник	Определение неполного синдрома	Частота неполного синдрома, %	
		<6 мес жизни	дети ≥6 мес жизни
F.Chang и соавт. [4]	Лихорадка и ≤3 клинических критериев при наличии поражения коронарных артерий	35	12
S. Kim и соавт. [9]	Лихорадка и ≤3 клинических критериев вне зависимости от наличия или отсутствия поражения коронарных артерий	68	65,6
E. Yellen и соавт. [10]	Лихорадка ≥5 дней и 2—3 клинических критерия; лихорадка ≥7 дней, системное воспаление и <2 клинических критериев при исключении других тому причин для детей ≤6 мес*	41**	24
K. Lee и соавт. [12]	≤3 клинических критериев вне зависимости от наличия или отсутствия поражения коронарных артерий	44	18,7
C. Manlhiot и соавт. [11]	Лихорадка ≥5 дней и ≤3 клинических симптома вне зависимости от наличия или отсутствия поражения коронарных артерий	36	24,33
H. Liu и соавт. [8]	Лихорадка и ≤3 клинических симптомов при наличии поражения коронарных артерий	63	24,35

Примечание. * В исследование были включены только пациенты, имеющие поражение коронарных артерий на основании критериев Министерства здравоохранения Японии или при количестве Z-баллов >3. ** Дети ≤6 мес жизни.

обобщая свои и ранее опубликованные данные, сообщили, что только 41% детей до 6 мес жизни получили лечение иммунным глобулином, только 14% — в первые 10 дней болезни [13, 16].

Считается, что у младенцев моложе 6 мес чаще (табл. 2) поражаются коронарные артерии [4, 8, 10, 13, 16—19]. Вероятнее всего, подобное распространение поражений коронарных артерий среди самых маленьких пациентов — явление по своей природе многофакторное [11]. В исследовании Y. Ikaгi и соавт. изучен процесс формирования интимы коронарных артерий в процессе онтогенеза. Впервые в коронарных артериях плода интима обнаруживалась за 3 мес до рождения (28 нед гестации). Сразу после рождения и до 7-го дня жизни интима обнаруживалась в 8 (38%) случаях из 21, а к 3 мес внеутробной жизни ее можно было наблюдать во всех случаях. В последующем соотношение интимы/меди увеличивалось с возрастом [20]. Таким образом, создаются анатомо-физиологические предпосылки для развития более глубокого и распространенного воспалительного процесса у самых младших пациентов. Чем моложе ребенок, тем быстрее и легче развивается воспаление в стенке еще не до конца сформировавшейся коронарной артерии.

C. Manlhiot и соавт. в исследовании, проведенном на большой группе больных (1374 пациента), выделили следующие факторы риска поражения коронарных артерий: неблагоприятный лабораторный профиль (низкий уровень альбумина и гемоглобина, выраженный лейкоцитоз и тромбоцитоз), неполный синдром, установление диагноза после 12-го дня болезни, отсутствие терапии иммунным глобулином [11]. Показано, что дети моложе 6 мес имели 6 из перечисленных 7 факторов риска. У этих детей обнаруживалось множество лабораторных факторов, связанных

с большим риском поражения коронарных артерий [8, 11], таких как низкий уровень альбумина и гемоглобина, более высокий уровень тромбоцитов, более длительный период от начала заболевания до постановки диагноза, однако имела место аналогичная вероятность получить лечение иммунным глобулином и эквивалентная продолжительность лихорадки от начала болезни до начала лечения при сравнении с группой детей от 1 года до 4 лет. Противоречивые данные имеются в отношении частоты гигантских аневризм коронарных артерий у детей моложе 6 мес. H. Liu и соавт. указывают на то, что дети моложе 6 мес были склонны иметь больше гигантских аневризм, чем дети других возрастных категорий [8], тогда как F. Chang и соавт. различий в частоте формирования гигантских аневризм не отмечали [4].

Есть и такие исследования, авторы которых пришли к выводу, что клинический и лабораторный фенотип синдрома Kawasaki существенно не изменяется в зависимости от возраста [7, 9, 12, 21]. Как видно из табл. 2, поражение коронарных артерий не различается у детей всех возрастных категорий. Примечательно, что все последние данные были получены из Кореи [9, 12, 21]. Едва ли эти различия можно свести только к различиям в определении поражения коронарных артерий и неполного синдрома. Авторы говорят о достаточной осведомленности педиатров в Корее о синдроме Kawasaki (в этой стране заболевание очень распространено) и об этнических факторах, оказывающих влияние на исход заболевания [12].

Отдельно следует выделить группы детей моложе 3 мес жизни и новорожденных.

Синдром Kawasaki редко встречается у детей моложе 3 мес [22—24]. В 2012 г. E. Lee и соавт. (Корея) опубликовали данные о 609 пациентах (385 мальчиков

Таблица 2. Частота поражения коронарных артерий у детей моложе 6 мес и старше 6 мес жизни

Источник	Определение поражения коронарных артерий	Частота поражения коронарных артерий, %	
		≤6 мес жизни	дети ≥6 мес жизни
F. Chang и соавт. [4]	Критерии Министерства здравоохранения Японии* или если имела место периваскулярная яркость стенки	65	19
S. Kim и соавт. [9]	Критерии Министерства здравоохранения Японии*	1,6	8,6
K. Lee и соавт. [12]**	Эктазия определялась как увеличение внутреннего диаметра ≤4 мм у детей <5 лет и ≤5 мм у детей ≥5 лет или при увеличении диаметра просвета менее чем в 1,5 раза по сравнению с диаметром соседнего сегмента. Аневризмой считали расширение по диаметру большее, чем эктазия	20	19
C. Manlhiot и соавт. [11]	Критерии Министерства здравоохранения Японии* или если диаметр коронарной артерии не менее чем на 2,5 стандартных отклонения (2,5 Z-балла) превышал нормальный ее размер для площади тела пациента	52	20,8
E. Rosenfeld и соавт. [16]	Критерии Министерства здравоохранения Японии*	79	44***
H. Liu и соавт. [8]	Критерии Министерства здравоохранения Японии*	47	20

Примечание. * Критерии Министерства здравоохранения Японии: коронарная артерия считается расширенной, если ее внутренний диаметр >3 мм у детей моложе 5 лет, >4 мм у детей старше 5 лет или если диаметр одного сегмента, по крайней мере, в 1,5 раза больше диаметра соседнего сегмента; если имела место очевидная нерегулярность просвета [1]. ** В исследование были включены только пациенты с полным синдромом (указанные цифры относятся только к полному синдрому). *** Дети 6—12 мес (в исследование входили только дети моложе 1 года).

и 224 девочки) моложе 3 мес с синдромом Kawasaki [21]. Среди 27851 ребенка, наблюдавшегося с синдромом Kawasaki в 101 клинике в Корее за 9-летний период (2000—2008 гг.) дети моложе 3 мес составили 2,2%: среди них было 25 (0,09%) детей моложе 1 мес жизни, 198 (0,72%) детей от 1 до 2 мес и 386 (1,39%) детей от 2 до 3 мес. С.-Н. Chuang и соавт. [24] сообщили, что для детей моложе 3 мес жизни по сравнению с пациентами моложе 1 года и по сравнению с детьми всех возрастов гораздо более характерной оказалась неполная форма заболевания (76% против 31,2 и 15% соответственно) и дилатационные изменения коронарных артерий (80% против 34,1 и 35,4% соответственно). Самым редким симптомом оказались изменения дистальных отделов конечностей (24% против 72,9 и 93,2% соответственно). Частота остальных клинических симптомов в указанных трех возрастных группах была приблизительно одинаковой. Гораздо большему числу пациентов в возрасте моложе 3 мес потребовалось повторное введение иммунного глобулина (12,5% против 3,8% среди детей всех возрастов).

У новорожденных синдром Kawasaki встречается крайне редко. Тем не менее, течение заболевания отличается особой тяжестью, неполным набором клинических симптомов [1, 4, 24, 25], что способствует отсроченному диагнозу и несвоевременному лечению, ухудшает прогноз. Ранее сообщалось, что неполную картину синдрома можно объяснить тем, что в этом возрасте имеют место нейтрализация суперантигенов антителами матери, передающимися трансплацентарно, перекрестное реагирование с антигенами в ре-

зультате частой иммунизации и явления васкулита в результате неадекватного иммунного ответа [26]. Эти дети особенно предрасположены к развитию коронарных аневризм [24]. Ряд авторов полагают, что быстрота возникновения и серьезность осложнений у этих больных могут быть вызваны малой толщиной стенок сосудов у детей в этом возрасте [6, 27].

Исходя из ранее опубликованных данных, по-видимому, самый ранний случай полного синдрома Kawasaki в мире зарегистрирован в Японии (Okayama Red Cross General Hospital, Окаяма, Япония) у ребенка 8 дней жизни [28]; случай неполного синдрома — в Швейцарии (Children's University Hospital, Цюрих, Швейцария) у ребенка на 5-й день жизни [29]; случай вероятного синдрома Kawasaki — в 1-е сутки после рождения [30]. Из 105755 пациентов с синдромом Kawasaki, зарегистрированных в Японии более чем за 25 лет, только 6 были новорожденными, среди них самый младший в возрасте 20 дней [22, 31]. Анализируя данные из более ранних источников, D. Bolz и соавт. сообщили, что им встретилось только 2 описания случаев вероятного синдрома Kawasaki на первой неделе жизни [30, 32] и 4 случая на первом месяце жизни [22, 33—35]. Первый ребенок погиб через 4 ч после рождения. На аутопсии были выявлены тромбоз левой коронарной артерии без образования аневризм [30]. У второго пациента имел место системный васкулит без вовлечения коронарных артерий, ребенок погиб от пневмонии [32]. Другие сообщения — из Японии о четырех детях 24—31 дня жизни [22, 33—35] показали, что у двух из них было поражение

сердечно-сосудистой системы: перикардит в первом случае и сердечная недостаточность во втором.

После начала использования цветовой доплеровской эхокардиографии среди новорожденных детей с синдромом Kawasaki относительно часто стала выявляться регургитация на клапанах сердца [29, 36, 37]. Полагают, что механизм развития клапанной дисфункции связан с воспалительным процессом в области клапанов сердца или с миокардитом, в результате чего образуется расширение клапанного кольца, митральная регургитация и дисфункция папиллярных мышц [38–41]. В дополнение к сказанному предполагается, что клапанная дисфункция часто развивается у новорожденных с продолжительным лихорадочным периодом и что патология коронарных артерий развивается практически во всех подобных случаях [38, 42]. Соответственно выявление регургитации на клапанах у лихорадящего новорожденного ребенка должно настораживать педиатра в отношении возможного синдрома Kawasaki и развития патологии коронарных артерий [28]. Среди 6 случаев вероятного синдрома, которые описали D. Bolz и соавт., было 2 летальных исхода и 3 случая вовлечения в патологический процесс сердечно-сосудистой системы [22, 32–35]. Немногочисленные клинические наблюдения, описания которых были доступны для анализа или были запрошены нами лично у авторов, оказались достаточно показательными (табл. 3).

Приведем клинический пример (T. Stanley и соавт.). Описан случай полного синдрома Kawasaki у ребенка на 2-й неделе жизни с тяжелым течением

и в то же время с достаточно благоприятным исходом [31]. Мальчик родился в срок от здоровых родителей, течение беременности и родов без особенностей. Заболел на 10-й день жизни: повысилась температура до 38,5°C, стал беспокойным, отказывался от еды. Через 12 ч появилась генерализованная эритематозная сыпь, без тенденции к слиянию. В больницу поступил через 48 ч от начала заболевания. При поступлении выявлялось повышение уровня креатинина крови (52 мкмоль/л), гипоальбуминемия (30 г/л); в общем анализе мочи: лейкоцитов $<10 \cdot 10^6$ /л. Цереброспинальная жидкость: лейкоциты $3 \cdot 10^6$ /л, эритроциты $1 \cdot 10^6$ /л, белок 0,43 г/л, глюкоза 2,1 ммоль/л. Проводилась антибактериальная и противовирусная терапия (амоксиклином, гентамицином, ацикловиром), однако через 8 ч отмечена остановка дыхания и судороги, на 3-й день болезни возникла необходимость в искусственной вентиляции легких. Рентгенограмма органов грудной клетки, компьютерная томограмма головного мозга не выявили патологических изменений. Не отмечалось также метаболических нарушений. На 4–5-й день болезни появились сыпь и припухлость в области ладоней и стоп, конъюнктивит, сухость и яркая окраска слизистой каймы губ. По данным эхокардиографии, выявлено расширение левой коронарной артерии и мелкая аневризма в проксимальном ее отделе. ЭКГ — без особенностей. Введен иммунный глобулин в дозе 2 г/кг, после чего в течение 24 ч температура тела нормализовалась, сыпь уменьшилась, ребенок был экстубирован. К терапии дополнительно назначен аспирин в дозе

Таблица 3. Синдром Kawasaki в периоде новорожденности

Автор	N. Nakagawa и соавт. [28]	D. Bolz и соавт. [29]	T. Stanley и соавт. [31]	M. Bhatt и соавт. [36]
Возраст	8-й день жизни	~5-й день жизни	~10-й день жизни	20-й день жизни
Диагноз	Полный синдром Kawasaki	Неполный синдром Kawasaki	Полный синдром Kawasaki	Полный синдром Kawasaki
Течение	Лихорадка 10 дней, кожный синдром	Лихорадка, миокардит, застойная сердечная недостаточность, ИВЛ до 16-го дня жизни	См. клинический пример	Лихорадка, сыпь, изменения губ, яркая окраска языка, припухлость конечностей
Поражение сердца	Расширение коронарных артерий, митральная и аортальная регургитация	Снижение сократимости обоих желудочков; митральная и аортальная регургитация; дилатация коронарных артерий	Расширение и мелкая коронарная аневризма	Митральная и аортальная регургитация, мелкие коронарные аневризмы
Лечение	Иммунный глобулин 150 мг/кг в сутки в течение 3 дней, затем 2 г/кг на ~8-й день болезни	Иммунный глобулин 2 г/кг до 10-го дня болезни	Иммунный глобулин 2 г/кг на 3–4-е сутки болезни	Иммунный глобулин 2 г/кг на 26-й день болезни. Резистентность к иммунному глобулину
Исход	Аортальная регургитация исчезла к 6-й неделе от начала болезни, расширение коронарных артерий — к 12-й неделе	В возрасте 1 года все показатели ЭхоКГ и ЭКГ в норме	Аневризмы исчезли к 6-й неделе; спустя 2,5 года сохранялось расширение коронарной артерии	Через 1 мес визуализирована одна мелкая коронарная аневризма

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

5 мг/кг. К 5-му дню госпитализации исчезла сыпь и припухлость ладоней и стоп, изменения слизистой оболочки полости рта, уменьшились явления конъюнктивита. К 7-му дню появился тромбоцитоз до $677 \cdot 10^9/\text{л}$. На 10-й день госпитализации началось околоногтевое шелушение. Через 6 нед исчезла аневризма коронарной артерии. Спустя 2,5 года состояние ребенка оставалось удовлетворительным, не отмечалось каких-либо нарушений со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем. Сохранялось расширение коронарной артерии до 3,5 мм, ребенок продолжал получать аспирин [31].

В приведенном наблюдении при поступлении в клинику через 48 ч от начала заболевания в клинической картине имели место только лихорадка и сыпь, затем развились остановка дыхания и судороги. Только на 4—5-е сутки появились основные симптомы синдрома Kawasaki и выявлено поражение коронарных артерий, что дало возможность установить диагноз и начать терапию иммунным глобулином. Авторы отмечают, что для острой фазы синдрома Kawasaki характерна транзиторная церебральная гипоперфузия. Нарушение сознания, беспокойство, патологический крик, судороги и тяжелое апноэ, развившиеся у больного, свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс ЦНС. Считается, что такие редкие неврологические проявления развиваются в результате васкулита церебральных артерий [31].

Таким образом, очевидно, что синдром Kawasaki у новорожденных характеризуется крайне тяжелым течением. В этом возрасте возможны поражение ЦНС и недостаточный ответ на введение иммунного глобулина, летальный исход, поражение сердечно-сосудистой системы — неполный набор симптомов,

что вкупе с отсутствием настороженности в отношении возможности развития синдрома Kawasaki на первом месяце жизни способствует отсроченному лечению и ухудшению прогноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По прошествии почти 30 лет после публикации первой статьи, посвященной тяжелому течению и прогнозу синдрома Kawasaki у детей в возрасте моложе 6 мес, удалось снизить летальность в этой группе больных, но сохраняются вопросы, касающиеся своевременной диагностики и лечения. Сегодня педиатры реже рассматривают диагноз синдрома Kawasaki у младенцев, даже когда они имеют полную картину синдрома [10, 25], что вкупе с сосуществованием других факторов риска — патофизиологических и клинических — у детей моложе 6 мес жизни объясняет более неблагоприятные исходы в этой группе [11]. Синдром Kawasaki у пациентов моложе 6 мес и особенно у новорожденных может принять тяжелое течение, эти дети имеют высокий риск формирования аневризм коронарных артерий. В этой группе больных диагноз поставить может быть сложно в связи с неполной клинической картиной. Раннее назначение иммунного глобулина позволяет снизить частоту поражения коронарных артерий. Поэтому важно иметь в виду этот диагноз в первые 7—10 дней болезни. Синдром Kawasaki всегда должен рассматриваться как возможная причина продолжительной лихорадки даже у самых маленьких детей. Высокая лихорадка неясного генеза у ребенка первых месяцев и лет жизни в течение 7 дней и более — это показание к эхокардиографии с исследованием коронарных артерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on cardiovascular disease in the Young. American Heart Association. *Circulation* 2004; 110: 17: 2747—2771.
2. Клиника, диагностика и лечение синдрома Kawasaki. Клинические рекомендации. <http://www.cardio-rus.ru/doc/kawasaki.pdf> (Clinic, diagnostics and treatment of Kawasaki syndrome. Clinical recommendations.)
3. Burns J.C., Wiggins J.W. Jr, Toews W.H. et al. Clinical spectrum of Kawasaki disease in infants younger than 6 months of age. *J Pediatr* 1986; 109: 5: 759—763.
4. Chang F.Y., Hwang B., Chen S.J. et al. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age. *Pediat Infect Dis J* 2006; 25: 3: 241—244.
5. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Слизисто-кожный лимфодулярный синдром (синдром Kawasaki). Диагностика и лечение. М: Видар-М 2008; 144. (Lyskina G.A., Shirinsky O.G. Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki syndrome). Diagnostics and treatment. Moscow: Vidar-M 2008; 144.)
6. Vanlieferinghen P.H., Brunet F., Beaufriere A.M. et al. Mort subite chez un nourrisson par rupture d'anévrisme coronarien révélatrice d'une maladie de Kawasaki. *Archives de Pédiatrie* 2002; 9: 12: 1248—1251.
7. Hsiao J.J., Chen M.R., Huang F.U. et al. Clinical analysis of Kawasaki disease in infants below 6 months of age. *Acta Paediatrica Sinica* 1988; 29: 5: 318—323.
8. Liu H.C., Lo C.W., Hwang B. et al. Clinical manifestations vary with different age spectrums in infants with Kawasaki disease. *Scie World J* 2012; 2012: 210382. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3289979/>
9. Kim S.H., Kim K.H., Kim D.S. Clinical characteristics of Kawasaki disease according to age at diagnosis. *Indian Pediatr* 2009; 46: 7: 585—590.
10. Yellen E.S., Gauvreau K., Takahashi M. et al. Performance of 2004 American Heart Association Recommendations for Treatment of Kawasaki Disease. *Pediatrics* 2010; 125: 2: e234—e241.
11. Manlhiot C., Yeung R.S., Clarizia N. et al. Kawasaki disease at the extremes of the age spectrum. *Pediatrics* 2009; 124: 3: e410—e415.

12. Lee K.Y., Hong J.H., Han J.W. *et al.* Features of Kawasaki disease at the extremes of age. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 423—427.
13. Tseng C.F., Fu Y.C., Fu L.S. *et al.* Clinical spectrum of Kawasaki disease in infants. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2001; 64: 3: 168—173.
14. Yeo Y., Kim T., Ha K. *et al.* Incomplete Kawasaki disease in patients younger than 1 year of age: a possible inherent risk factor. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 2: 157—162.
15. Song D., Yeo Y., Ha K. *et al.* Risk factors for Kawasaki disease-associated coronary abnormalities differ depending on age. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 11: 1315—1321.
16. Rosenfeld E.A., Corydon K.E., Shulman S.T. Kawasaki disease in infants less than one year of age. *J Pediatr* 1995; 126: 4: 524—529.
17. Anderson M.S., Todd J.K., Glode M.P. *et al.* Delayed diagnosis of Kawasaki Syndrome: An analysis of the problem. *Pediatrics* 2005; 115: 428—433.
18. Moreno N., Mendez-Echevarria A., de Inocencio J. *et al.* Coronary involvement in infants with Kawasaki disease treated with intravenous gamma-globulin. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 31—35.
19. Belay E.D., Maddox R.A., Holman R.C. *et al.* Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States, 1994–2003. *Ped Infect Dis J* 2006; 25: 3: 245—249.
20. Ikari Y., McManus B.M., Kenyon J. *et al.* Neonatal intima formation in the human coronary artery. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1999; 19: 9: 2036—2040.
21. Lee E.J., Park Y.W., Hong Y.M. *et al.* Epidemiology of Kawasaki disease in infants 3 months of age and younger. *Korean J Pediatr* 2012; 55: 6: 202—205.
22. Tsuchida S., Yamanaka T., Tsuchida R. *et al.* Epidemiology of infant Kawasaki disease with a report of the youngest neonatal case ever reported in Japan. *Acta Paediatr* 1996; 85: 8: 995—997.
23. Iino M., Shiraishi H., Igarashi H. *et al.* Case of Kawasaki disease in NICU. *Pediatr Int* 2003; 45: 5: 580—583.
24. Chuang C.H., Hsiao M.H., Chiu C.H. *et al.* Kawasaki disease in infants three months of age or younger. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39: 5: 387—391.
25. Pannaraj P.S., Turner C.L., Bastian J.F. *et al.* Failure to diagnose Kawasaki disease at the extremes of the pediatric age range. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 8: 789—791.
26. Abe J., Kotzin B.L., Meissner C. *et al.* Characterization of T cell repertoire changes in acute Kawasaki disease. *J Exp Med* 1993; 177: 3: 791—796.
27. Maresi E., Passantino R., Midulla R. *et al.* Sudden infant death caused by a ruptured coronary aneurysm during acute phase of atypical Kawasaki disease. *Hum Pathol* 2001; 32: 1407—1409.
28. Nakagawa N., Yoshida M., Narahara K. *et al.* Kawasaki Disease in an 8-Day-Old Neonate. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 4: 527—529.
29. Bolz D., Arbenz U., Fanconi S. *et al.* Myocarditis and coronary dilatation in the 1st week of life: neonatal incomplete Kawasaki disease? *Eur J Pediatr* 1998; 157: 7: 589—591.
30. Krapf R., Zimmermann A., Stocker F. Lethal vasculitis of coronary arteries in a neonate and two infants: possible neonatal variant of the MLNS/IPN complex? *Helv Paediatr Acta* 1981; 36: 6: 589—598.
31. Stanley T.V., Grimwood K. Classical Kawasaki disease in a neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: 2: F135—136.
32. Zsadyani J., Lakatos L., Herczeg L. Fatal outcome of Kawasaki syndrome in a 4 week old infant. *Orvosi hetilap* 1991; 132: 38: 2102—2103.
33. Nakada T., Naka S., Kudo M. An infant MCLS case with Ritter disease-like exanthema who died of heart failure. *Jpn J Pediatr* 1982; 86: 1202.
34. Nakayama T., Motoyama O., Matsuura H. *et al.* A case of Kawasaki disease whose onset is on 31-days-old. 12th Annual Meeting of Kawasaki Disease Study Committee, Kumamoto 1992.
35. Sato N., Fukuda T., Sugimura T. *et al.* A case of male Kawasaki disease patient of 30-days-old accompanied by pericarditis. 12th Annual Meeting of Kawasaki Disease Study Committee, Kumamoto 1992.
36. Bhatt M., Anil S.R., Sivakumar K. *et al.* Neonatal Kawasaki Disease. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 4: 353—354.
37. Thapa R., Pramanik S., Dhar S. *et al.* Neonatal Kawasaki disease with multiple coronary aneurysms and thrombocytopenia. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 6: 662—663.
38. Akagi T., Kato H., Inoue O., Sato N., Imamura K. Valvular heart disease in Kawasaki syndrome: incidence and natural history. *Am Heart J* 1990; 120: 2: 366—372.
39. Nakano H., Nojima K., Saito A., Ueda K. High incidence of aortic regurgitation following Kawasaki disease. *J Pediatr* 1985; 107: 1: 59—63.
40. Gidding S.S., Duffy C.E., Pajcic S. *et al.* Usefulness of echocardiographic evidence of pericardial effusion and mitral regurgitation during the acute stage in predicting development of coronary arterial aneurysms in the late stage of Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1: 76—79.
41. Suzuki A., Kamiya T., Tsuchiya K. *et al.* Tricuspid and mitral regurgitation detected by color flow Doppler in the acute phase of Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1988; 61: 4: 386—390.
42. Takamizawa M., Kaga M., Yanagawa Y. An autopsy case of MCLS complicated with the aortic insufficiency. *Clin Pediatr* 1985; 38: 153—158.

Поступила 22.05.14

Пролапс митрального клапана у юных спортсменов

А.С. Шарыкин, Н.Е. Попова, В.А. Бадтиева, Е.В. Шилыковская, Ю.М. Иванова, П.А. Субботин

Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; ЗАО «Абсида» (Детская поликлиника «Литфонда»), Москва

Mitral valve prolapse in young athletes

A.S. Sharykin, N.E. Popova, V.A. Badtieva, E.V. Shilykovskaya, Yu.M. Ivanova, P.A. Subbotin

Moscow Research-and-Practical Center for Medical Rehabilitation, Reconstructive and Sports Medicine; ZAO "Absida" (Children's Polyclinic, Literature Foundation), Moscow

Обсуждаются современные данные литературы и собственные данные о точности диагностики пролапса митрального клапана и его роли в популяции спортсменов. Сравнительный анализ показывает существенное уменьшение как средней частоты пролапса, так и его осложнений при изменении критериев диагностики — до 4—9 раз. Среди 500 спортсменов, направленных на эхокардиографическое исследование за последние 2 года, частота пролапса митрального клапана составила лишь 0,2%. При оценке роли пролапса основное значение имеет степень регургитации на клапане, которая может возрастать при физической нагрузке, в связи с чем целесообразно проведение нагрузочных тестов с эхокардиографией.

Ключевые слова: дети, подростки, пролапс митрального клапана, эхокардиография, стресс-эхокардиография, спорт.

The paper discusses the current literature data and the authors' ones on the accurate diagnosis of mitral valve prolapse and its role in an athletic population. A comparative analysis shows a substantial (as high as 4—9-fold) reduction in the average rate of both the prolapse and its complications when diagnostic criteria are changed. Among 500 athletes referred for echocardiographic examination in the past 2 years, the rate of mitral valve prolapse has been only 0,2%. Assessment of the role of the prolapse indicates that the valve regurgitation that can increase during exercise is of basic value; in this connection, it is expedient to carry out exercise echocardiography tests.

Key words: children, adolescents, mitral valve prolapse, echocardiography, stress echocardiography, sports.

Современный медицинский контроль спортсменов существенно изменился за счет широкого использования новых неинвазивных технологий, одной из которых является эхокардиография (ЭхоКГ). Благодаря данному методу стало возможным визуализировать даже незначительные аномалии клапанов сердца, ранее не доступные для диагностики. Опыт работы в спортивной клинике, куда направляются на углубленное медицинское обследование ведущие спортсмены страны, показывает, что наиболее частой

клапанной патологией, диагностируемой на местах, особенно у юных спортсменов, является пролапс митрального клапана. Однако представления отечественных врачей о данной патологии остаются неполными, что приводит к ряду диагностических ошибок. Как показывает наш многолетний опыт, основными вопросами, вызывающими затруднения, являются:

1. Определение пролапса митрального клапана как заболевания.
2. Алгоритм диагностики пролапса митрального клапана с помощью ЭхоКГ.
3. Осложнения, которые могут быть связаны с пролапсом митрального клапана.
4. Допустимая физическая активность у лиц с пролапсом митрального клапана.

В настоящей работе мы суммируем литературный и собственный опыт, относящийся к указанным вопросам.

Дефиниции. Исследователь должен понимать, о какой патологии идет речь — об отдельном самостоятельном заболевании или только о нарушении пространственного изображения створок клапана. Наиболее частой причиной истинного пролапса митрального клапана является миксоматозная дегенерация, а основной проблемой прогрессирующего пролапса служит недостаточность клапана, нередко

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:40–45

Адрес для корреспонденции: Шарыкин Александр Сергеевич — д.м.н., ст.н.с. Московского научно-практического центра медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины

Попова Наталья Евгеньевна — врач функциональной диагностики указанного учреждения

Бадтиева Виктория Асланбековна — д.м.н., зав. отделом медицинской реабилитации больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы указанного учреждения

Иванова Юлия Михайловна — врач функциональной диагностики указанного учреждения

Субботин Павел Андреевич — врач функциональной диагностики указанного учреждения

105120 Москва, Земляной вал, д. 53

Шилыковская Елена Викторовна — врач высшей категории, врач функциональной диагностики ЗАО «Абсида» (Детская поликлиника «Литфонда»)

125319 Москва, ул. Красноармейская, д. 23А

требующая хирургического вмешательства [1]. Считается, что заболевание может иметь наследственную предрасположенность, носит гетерогенный характер и проявляется разными фенотипами при комбинации генетических нарушений [2, 3]. У пациентов с наследственными болезнями соединительной ткани, включая синдромы Марфана, Элерса—Данлоса, *pseudoxanthoma elasticum* и др., также следует тщательно исследовать митральный клапан на предмет данной патологии, однако пролапс митрального клапана не является прямым маркером соединительнотканной дисплазии, так как может встречаться и в изолированном виде. Кроме того, нет оснований непременно искать соединительнотканную патологию у худых высоких спортсменов (волейболистов, баскетболистов), гимнастов и других спортсменов с хорошей растяжкой.

В зарубежной литературе широко употребляют термин «болезнь митрального клапана», который характеризуется дегенеративными (миксоматозными) изменениями створок в виде их утолщения и удлинения, в результате чего створки приобретают капюшоноподобную форму. При этом, как правило, присутствует дилатация фиброзного кольца, а хорды удлинены и склонны к разрыву. Гистологические и биохимические исследования указывают на наличие в створках клапана большего, чем в норме, количества кислых мукополисахаридов, глюкозаминогликанов и воды [4]. Существует определенный спектр морфологических изменений, которые могут сопровождать данное заболевание, — от незначительного фиброэластического дефицита до полного поражения всех компонентов митрального клапана и выраженной дилатации кольца [5]. Относительное снижение в створках концентрации коллагена и вследствие этого механической прочности, а также отечность створок приводят к появлению феномена «хлопающего» клапана.

Визуализация. В приведенных понятиях пролапса как заболевания подчеркивается наличие изменений структуры створок, следствием чего является дисфункция митрального клапана. Исторически первый диагноз пролапса митрального клапана был поставлен с помощью ангиокардиографии, при которой не было места для двойкой трактовки измененной морфологии и изображения клапана [6]. В отличие от этого, при ультразвуковой диагностике возможна определенная субъективность в визуализации створок, которые нередко ошибочно оцениваются как «пролабирующие». В связи с этим до середины 1980-х годов в мире наблюдалась гипердиагностика патологии, составлявшая в среднем до 22% (табл. 1). Первоначально это было связано с доступностью исследования только в М-режиме, при котором даже изменение угла наклона датчика может сопровождаться изменением изображения

створок и искусственным «формированием» пролапса. В предыдущей работе нами были показаны соответствующие ошибочные изображения [7]. После появления двухмерного В-режима основная методическая ошибка оказалась связанной с использованием для диагностики проекции четырех камер. Как было показано впоследствии, при этом неточно отражается пространственное положение митрального клапана. Только после работ R. Levine и соавт. [8], сформулировавших строгие эхокардиографические критерии патологии, количество ложноположительных результатов значительно снизилось. Последующие популяционные исследования показали, что пролапс митрального клапана встречается в среднем только у 2,4% людей [9]. К сожалению, в РФ до последнего времени сохраняется преувеличенная частота данной патологии.

Второй наиболее распространенной методической ошибкой является неправильная оценка факта прогибания створки (створок). Нередко на иллюстрациях, представленных специалистом ультразвуковой диагностики, мы видим, что измеряют не степень ее смещения за плоскость фиброзного кольца, а степень выпуклости самой створки относительно линии, соединяющей ее края (рис. 1). Однако створки митрального клапана в норме не являются плоскими, а всегда имеют определенную выпуклость в сторону левого предсердия, что подтверждается трехмерной ЭхоКГ и интраоперационными наблюдениями у пациентов, оперированных по поводу других заболеваний сердца (рис. 2).

Можно предположить, что данные особенности в недостаточной мере освещаются при первичном или текущем обучении по специальности. Приведенные факты подчеркивают необходимость повышения образовательного уровня специалистов ультразвуковой диагностики, нередко пользующихся устаревшими или неправильными критериями пролапса.

Суммирование имеющихся в литературе рекомен-

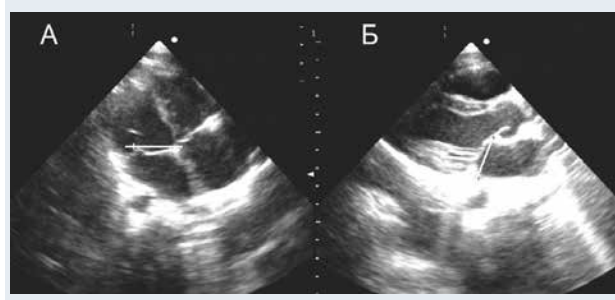


Рис. 1. Эхокардиография при нормальном митральном клапане.

А — проекция четырех камер. Типичная ошибочная диагностика пролапса: при проведении линии (белая линия), соединяющей основание и край передней митральной створки, выявляют ее «прогибание» на 3 мм. Б — парастеральная проекция длинной оси у этого же пациента. Обе створки не пересекают плоскость фиброзного кольца (белая линия), пролапса нет.



Рис. 2. Интраоперационный вид в различных ракурсах на нормальный митральный клапан со стороны левого предсердия.

Обе створки выгнуты в сторону левого предсердия.

даций для точной диагностики пролапса митрального клапана позволяет опираться на следующие методические приемы и критерии заболевания [8—10]:

1. Состояние митрального клапана на предмет пролапса оценивают только в парастернальной проекции длинной оси левого желудочка (в В-режиме), так как в других проекциях возможен ложноположительный диагноз.

2. В данной проекции должно быть смещение створок клапана в левое предсердие (за проекцию фиброзного кольца) во время систолы более чем на 2 мм. Не рекомендуется использовать в описании клапана изолированное словосочетание «прогибание створки (створок)», так как это может соответствовать нормальному состоянию клапана и дезориентировать врача-клинициста.

3. При классическом пролапсе (дегенеративные изменения) присутствует утолщение створок ≥ 5 мм (измеряется в диастолу в средней трети створки).

4. При неклассическом пролапсе утолщение створок составляет менее 5 мм.

5. Необходимо искать дополнительные критерии — дилатацию фиброзного кольца, избыточность (увеличение размеров) створок, удлинение хорд вследствие миксоматозной дегенерации клапанного аппарата.

Частота патологии и осложнений. Анализ литературы показывает, что использование тех или иных критериев пролапса прямо влияет на его распространенность. В ранних исследованиях уровень «выявления» пато-

логии был очень высоким, к 1989 г. в разных странах пролапс митрального клапана обнаруживали с частотой от 1,0 до 35% [11]. После перехода с одномерной эхокардиографии на двухмерную, применения новых диагностических критериев и выполнения исследований в неселективных группах населения процент аномалии оказался значительно ниже (см. таблицу).

Такая же динамика сопровождала и частоту осложнений, которые приписывали пролапсу митрального клапана возникновение выраженной клапанной недостаточности, тяжелых аритмий, тромбоэмболий, внезапной смерти (см. таблицу). Как показал накопленный опыт, частота данных осложнений прямо зависит от критериев диагностики самого пролапса, и они сопровождают только истинное заболевание. При этом наиболее важным прогностическим фактором является наличие выраженной регургитации, которая обычно определяет все остальные осложнения. Однако при неизмененных створках (без миксоматозного поражения) регургитация развивается крайне редко, не превышает среднюю частоту в популяции и никогда не достигает значительной степени [12, 13].

Следует также отметить, что наличие митральной недостаточности не является синонимом пролапса митрального клапана. Она может быть вызвана перенесенным ревматизмом, бакэндокардитом, ишемической болезнью сердца, другими воспалительными заболеваниями сердца. Известно также, что регургитация 1-й степени нередко вообще рассматривается как нормальная физиологическая и встречается с частотой до 2% у формально здоровых лиц, в том числе в раннем детском возрасте [14, 15].

Частота пролапса митрального клапана и прогноз у лиц с высокой физической активностью. Несмотря на наследственную предрасположенность к заболеванию, существенную роль в его развитии играет повседневная нагрузка на клапан — створки, совершающие в течение жизни человека почти миллиарды циклов «закрытие—открытие», постоянно испытывают самое большое давление из всех клапанов сердца, равное систолическому давлению в левом желудочке. В результате происходит удлинение, утолщение и де-

Таблица. Частота пролапса митрального клапана и связанных с ним осложнений в зависимости от критериев диагностики патологии

Показатели	При старых критериях	При новых критериях
Средняя частота ПМК в популяции, %	22	2,4
Частота выраженной регургитации, %	До 30	7
Частота нарушений ритма, %	30—50	1,2
Частота ПМК среди больных с эпизодами мозговой ишемии, %	28—40	1,9
Внезапная смерть	Описана только при выраженной регургитации и/или систолической дисфункции левого желудочка у пациентов старше 50 лет	При изолированном пролапсе не описана

Примечание. ПМК — пролапс митрального клапана.

генерация створок. Это объясняет тот факт, что основные проблемы, связанные с проявлениями пролапса (отрыв хорд, некомпетентность клапана), возникают не ранее пятого—шестого десятилетия жизни. Можно предположить, что среди групп населения, подвергающихся высоким физическим нагрузкам, частота проявлений пролапса митрального клапана должна быть выше, чем среди остальных категорий населения. Попытки установить эту связь делались еще при использовании старых критериев диагностики: R. Jeresaty [16] проанализировал данные литературы об опасности возникновения серьезных осложнений у спортсменов с пролапсом митрального клапана и выявил, что она не столь велика. В противопоказаниях к занятиям спортом перечислялись такие симптомы, как синкопе в анамнезе, боли в груди, комплексная желудочковая аритмия (особенно после нагрузки), выраженная митральная недостаточность с кардиомегалией, удлинённый интервал $Q-T$, синдром Марфана, внезапная смерть в семейном анамнезе. Однако точных доказательств роли пролапса в развитии этих осложнений не приводилось — как известно, все перечисленные проблемы могут представлять собой самостоятельные заболевания и просто комбинироваться с пролапсом. Кроме того, как было показано впоследствии, их частота обратно коррелирует с точностью диагностики порока. В более современном исследовании с использованием последних диагностических критериев А. Нерпер и соавт. обнаружили пролапс митрального клапана только у 0,9% из 1742 юных атлетов [17]. На сравнительную редкость данной патологии у спортсменов может влиять и естественный отбор более здоровых лиц, начинающих заниматься спортом.

Пролапс митрального клапана может протекать латентно, пока не появятся его последствия, однако внезапное и тяжелое ухудшение состояния — большая редкость. Так, О. Wand и соавт. [18] выявили среди здоровых военных авиаторов, постоянно испытывающих высокие физические нагрузки, 24 человека с пролапсом митрального клапана. Однако серьезные осложнения (отрыв хорд, фибрилляция предсердий, бактериальный эндокардит) при сроках наблюдения до 23,5 лет развились только у 4 (16,7%) из них.

Приведенные данные указывают на относительную редкость пролапса как в популяции в целом, так и среди лиц, склонных к высоким физическим нагрузкам. Тем не менее мы постоянно сталкиваемся с высоким удельным весом пролапса митрального клапана среди пациентов, особенно в подростковом возрасте, направляемых на эхокардиографическое исследование в клинику спортивной медицины Московского научно-практического центра медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины. За последние два года данный диагноз неоправданно фигурировал у 44 (8,8%) из 500 спорт-

сменов и был отвергнут в 43 (97,7%) случаях, в том числе у всех подростков. Таким образом, даже в группе спортсменов с определенной симптоматикой (шум в сердце, изменения ЭКГ и др.), нуждающихся в ультразвуковом исследовании, его частота (0,2%) была в 10 раз меньше средней частоты в общей популяции (2,4%). Причины гипердиагностики пролапса митрального клапана на местах во всех случаях были связаны с использованием устаревших критериев диагностики, проведением исследований в ненадлежащих проекциях и с плохим представлением об анатомии митрального клапана.

Следует отметить, что даже при наличии миксоматозных изменений клапана его течение может оставаться благоприятным. В качестве примера приводим наше наблюдение пациентки С., 17 лет, у которой в марте 2011 г. впервые был диагностирован пролапс митрального клапана. Единственной жалобой пациентки была головная боль без тошноты во время подготовки к школьным экзаменам. В период каникул симптомы исчезали, при физических нагрузках не возникали. Аускультативные данные были не характерны для пролапса митрального клапана: тоны сердца звучные, небольшой систолический шум на верхушке. На ЭКГ — миграция водителя ритма, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. В ортостазе и после нагрузки — синусовый ритм с адекватным приростом числа сердечных сокращений. На ЭхоКГ зарегистрированы характерные изменения (рис. 3, 4): створки митрального клапана избыточны, миксоматозно изменены, гипермобильны и пролабируют в левое предсердие на 5 мм. Толщина их в средней трети составляет: передней — 4,5 мм, задней — 3 мм. Определяется регургитация 1-й степени (ширина $v. contracta$ 5 мм). Диаметры кольца (32 мм, z -фактор 0,69), левого предсердия (31 мм, z -фактор 1,2) и левого желудочка (51 мм, z -фактор 0,78) не увеличены. Таким образом, в данном случае имелся неклассический пролапс митрального клапана с недостаточностью 1-й степени без перегрузки левых отделов сердца.

Пациентка была выведена из профессионального тренировочного процесса, однако продолжала ре-

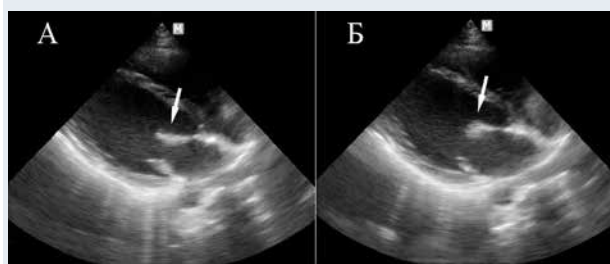


Рис. 3. Эхокардиограмма пациентки С. в разные фазы диастолы.

Створки митрального клапана миксоматозно изменены, гипермобильны (указаны стрелками).

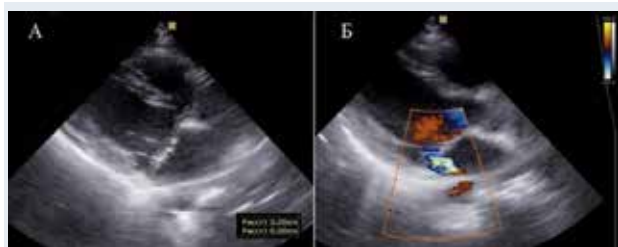


Рис. 4. Эхокардиограмма пациентки С. в систолу.

А — створки митрального клапана на 5 мм пролабируют за линию фиброзного кольца (пунктирная линия). Б — регургитация на клапане 1-й степени.

гулярные спортивные тренировки на более низком уровне (волейбол 2 раза в неделю). Несмотря на это, за последующие 2 года 8 мес состояние и функция клапана существенно не изменились, клинической симптоматики не возникло.

Как было показано выше, наиболее важной причиной серьезных осложнений пролапса и, соответственно, ограничения физических нагрузок служит недостаточность клапана, приводящая к патологическому ремоделированию сердца. Для уточнения степени регургитации на клапане и ее роли при спортивных упражнениях целесообразно использовать стресс-эхокардиографию по разработанной нами методике [19]. Основой методики является исследование функции митрального клапана в покое и на высоте физической нагрузки средней интенсивности при велоэргометрии в положении лежа. Среди 10 наблюдавшихся нами спортсменов с недостаточностью митрального клапана 1-й степени существенное ее увеличение при выполнении нагрузки было отмечено только в одном случае (рис. 5) у 14-летнего хоккеиста, в связи с чем ему было запрещено заниматься спортом. У остальных обследованных степень исходно небольшой регургитации не менялась во время велоэргометрии, не приводила к дилатации полостей сердца и не служила причиной отстранения от тренировок.

Изменение степени регургитации при нагрузке и механизмы, влияющие на этот процесс при пролапсе митрального клапана, точно неизвестны, а соответствующих исследований проведено мало. В од-

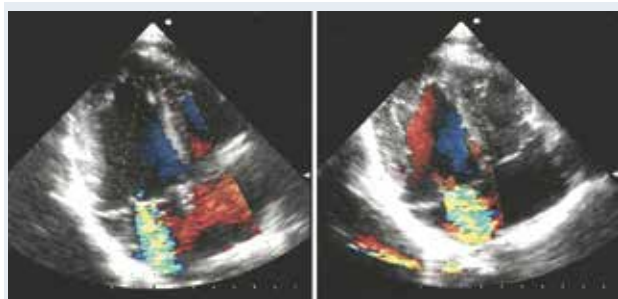


Рис. 5. Эхокардиограмма пациента П. до (слева) и после нагрузки (справа).

Регистрируется увеличение объема регургитации на митральном клапане с 36 до 54%.

ном из наблюдений она появлялась у 32% пациентов, не имевших недостаточности клапана в покое, в другом — практически не менялась при велоэргометрии [20, 21]. Так как количество исследований невелико, прогностическое значение данных фактов нуждается в дальнейшем изучении. К настоящему моменту можно только констатировать, что состояние клапана в покое не позволяет дать однозначный ответ на вопрос, как он поведет себя во время физической нагрузки.

Клиническое применение. Таким образом, можно выделить два направления практической медицины, в которые необходимо внести соответствующие изменения:

1. Точная верификация диагноза пролапса митрального клапана и его осложнений.

2. Стратегии наблюдения за лицами с пролапсом митрального клапана.

Для обеспечения адекватной диагностики необходимо помнить, что:

- пролапс митрального клапана как заболевание характеризуется определенными морфологическими изменениями кольца, створок и подклапанного аппарата, чем отличается от сугубо «эхокардиографического» пролапса;
- если отсутствует патологическое удлинение створок или хорд, а также патологическое утолщение створок, данное состояние можно рассматривать как вариант нормы, возможно вызванный временными диспропорциями в размерах сердца;
- основным доказательством серьезности заболевания является наличие выраженной регургитации на клапане.

Основой стратегии наблюдения за лицами с пролапсом митрального клапана являются степень регургитации, факты ее прогрессирования, а также вероятность развития осложнений, связанных с клапанной недостаточностью:

1. Асимптоматичные пациенты с минимальными проявлениями заболевания должны быть ориентированы на благоприятный прогноз. Противопоказаний к занятиям спортом нет.

• При минимальной регургитации на клапане и тонких створках повторные эхокардиографические исследования проводят через 2—3 года; у регулярно тренирующихся спортсменов — в периоды плановых диспансеризаций.

• Для оценки динамики митральной регургитации, особенно при регулярных спортивных нагрузках, целесообразно велоэргометрическое исследование с ЭхоКГ.

2. Пациентам с признаками прогрессирующей митральной недостаточности или наличием недостаточности 2—4-й степени занятия спортом запрещены.

• Диспансерное наблюдение проводят с частотой, зависящей от тяжести поражения, но не реже

1 раза в год. При прогрессировании заболевания, особенно возникновении фибрилляции предсердий и/или легочной гипертензии, пациента направляют к кардиохирургу (до развития дилатации левого желудочка и его систолической дисфункции).

3. Наличие суправентрикулярных или желудочковых аритмий не обязательно является следствием пролапса, но может быть проявлением самостоятельного заболевания и требует проведения суточного мониторирования ЭКГ и, возможно, электрофизиологического исследования.

4. Степень нарушения толерантности к физической нагрузке может быть проконтролирована с помощью велоэргометрии или тредмил-теста.

Мы надеемся, что подобный подход позволит обеспечить адекватное выявление, динамическое наблюдение и профилактику основных осложнений пролапса митрального клапана. Это позволит, с одной стороны, избежать необоснованного вывода физически одаренных детей из профессионального спорта, а с другой — предотвратить возможную инвалидизацию лиц, имеющих патологическую трансформацию митрального клапана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guy T.S., Hill A.C. Mitral valve prolapse. *Annu Rev Med* 2012; 63: 277—292.
2. Disse S., Abergel E., Berrebi A. et al. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapsed to chromosome 16p11.2-p12.1. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1242—1251.
3. Trochu J.-N., Kyndt F., Schott J.-J. et al. Clinical characteristics of a familial inherited myxomatous valvular dystrophy mapped to Xq28. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1890—1897.
4. Grande-Allen K.J., Griffin B.P., Ratliff N.B. et al. Glycosaminoglycan profiles of myxomatous mitral leaflets and chordae parallel the severity of mechanical alterations. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 271—277.
5. Adams D.H., Rosenhek R., Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehq222.
6. Barlow J.B., Bosman C.K., Pocock W.A., Marchand J. Late systolic murmurs and non-ejection (mild-late) systolic clicks: an analysis of 90 patients. *Br Heart J* 1968; 30: 203—218.
7. Шарыкин А.С. Пропалс митрального клапана — изменения в критериях диагностики и варианты течения заболевания. *Consilium medicum, приложение Педиатрия* 2013; 2: 43—48. (Sharykin A.S. Mitral valve prolapse — changes in diagnostic criteria and variations of manifestation. *Consilium medicum, suppl. Pediatija* 2013; 2: 43—48).
8. Levine R.A., Triulzi M.O., Harrigan P., Weyman A.E. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapsed. *Circulation* 1987; 75: 756—767.
9. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population. The benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1298—1304.
10. Weyman A.E., Sherrer-Crosbi M. Marfan syndrome and mitral valve prolapsed. *J Clin Invest* 2004; 114: 1543—1546.
11. Cheng T.O., Barlow J.B. Mitral leaflet billowing and prolapsed. Its prevalence around the world. *Angiology* 1989; 40: 77—87.
12. Devereux R.B., Jones E.C., Roman M.J. et al. Prevalence and correlates of mitral valve prolapse in a population-based sample of American Indians: the strong heart study. *Am J Med* 2001; 111: 679—685.
13. Avierinos J.-F., Brown R.D., Foley D.A. et al. Cerebral ischemic events after diagnosis of mitral valve prolapsed. A community-based study of incidence and predictive factors. *Stroke* 2003; 34: 1339—1345.
14. Yoshida K., Yoshikawa J., Shakudo M. et al. Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. *Circulation* 1988; 78: 840—847.
15. Thomson J.D.R., Allen J., Gibbs J.I. Left sided valvar regurgitation in normal children and adolescents. *Heart* 2000; 83: 185—187.
16. Jeresaty R.M. Mitral valve prolapse: Definition and implications in athletes. *J Am Coll CardioI* 1986; 7: 231—236.
17. Hepner A.D., Morrell H., Greaves S. et al. Prevalence of mitral valvar prolapse in young athletes. *Cardiology in the Young* 2008; 18: 402—404.
18. Wand O., Prokupertz A., Grossman A., Assa A. Natural history of mitral valve prolapse in military aircrew. *Cardiology* 2011; 118: 1: 50—54.
19. Шарыкин А.С., Шильковская Е.В., Колесникова М.А. и др. Оценка систолической функции левого желудочка у детей-спортсменов в ответ на физическую нагрузку. *Рос вестн перинатол и педиат* 2010; 5: 83—89. (Sharykin A.S., Shilykovskaja E.V., Kolesnikova M.A. et al. Assessment of a left ventricular systolic function in young athletes at exercise. *Ros vestn perinatol i pediat* 2010; 5: 83—89.)
20. Stoddard M.F., Prince C.R., Dillon S. et al. Exercise-induced mitral regurgitation is a predictor of morbid events in subjects with mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 693—699.
21. Pecini R., Dalsgaard M., Møller D.V. et al. Moderate exercise does not increase the severity of mitral regurgitation due to mitral valve prolapse. *Echocardiography* 2010; 27: 9: 1031—1037.

Поступила 24.07.14

Влияние грелина на метаболические процессы и артериальное давление у детей

Н.Н. Каладзе, О.К. Алешина, Н.А. Ревенко

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Effect of ghrelin on metabolic processes and blood pressure in children

N.N. Kaladze, O.K. Alyoshina, N.A. Revenko

S.I. Georgiyevsky Crimean State Medical University, Simferopol

В обзоре литературы отражены результаты современных научных работ, осветивших роль грелина в метаболических процессах. Он стимулирует потребление пищи и участвует в регуляции энергетического гомеостаза, углеводного обмена, массы организма, что позволяет в будущем синтезировать лечебные вакцины на его основе. Грелин непосредственно воздействует на состояние сердечно-сосудистой системы и уровень артериального давления. Обозначены многочисленные влияния гормона на функцию желудочно-кишечного тракта. Гормон обладает мощной противовоспалительной активностью. Описано его воздействие на процессы обучения, возможное участие в патогенезе депрессии и нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: дети, грелин, первичная артериальная гипертензия.

The review of the literature shows the results of current researches dealing with the role of ghrelin in metabolic processes. Ghrelin stimulates food intake and is involved in the regulation of energy homeostasis, carbohydrate metabolism, body weight, which allows this drug-based therapeutic vaccines to be further synthesized. The agent acts directly on the cardiovascular system and blood pressure. Numerous effects of the hormone on the function of the gastrointestinal tract are indicated. The hormone has a potent anti-inflammatory effect. Its action on learning processes and its possible involvement in the pathogenesis of depression and neurodegenerative diseases are described.

Key words: children, ghrelin, primary arterial hypertension.

Во все времена вопрос о состоянии метаболических процессов в организме и влиянии на них различных регуляторных гормонов не оставался без внимания ученых независимо от вида исследуемой нозологической единицы [1—5]. На сегодняшний день одним из недавно открытых таких гормонов является грелин, метаболические и сердечно-сосудистые эффекты которого широко дискутируются в научной литературе. Об открытии грелина сообщили М. Kojima и соавт. в 1999 г. Название основано на роли гормона: индоевропейский корень *ghre* означает «растущий» [6].

Физиологическая роль грелина

Грелин — гормонально-активный пептид, состоящий из 28 аминокислот с уникальной посттрансляционной модификацией остатка серина (см. рисунок). Он является лигандом рецептора гормона роста (GHS-R1a). Ген, кодирующий грелин, расположен на хромосоме 3p26—p25 [7].

В 2005 г. было установлено, что грелин образует-

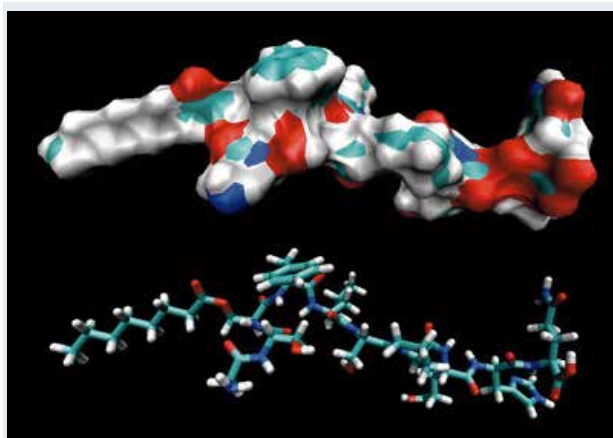


Рисунок. Строение грелина.

ся вместе с гормоном обестатином при расщеплении общего предшественника — грелин/обестатин препропептида (117 аминокислотных остатка). Вначале при расщеплении образуется прогрелин, а уже из него — грелин и С-грелин, или обестатин. Активная форма грелина, которая может активировать рецептор, — ацилированный (октаноилированный) ацилгрелин. В активации участвует фермент грелин О-ацилтрансфераза. Именно ацилированная форма грелина имеет важное значение в регулировании питания и секреции инсулина. Физиологическая роль неацилированного грелина неясна [8].

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:46–51

Адрес для корреспонденции: Каладзе Николай Николаевич — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии с курсом физиотерапии Крымского государственного медицинского университета имени С.И. Георгиевского

Ревенко Наталья Анатольевна — к.м.н., доц. той же каф.

Алешина Ольга Константиновна — к.м.н., асс. каф. пропедевтики педиатрии указанного учреждения

295006 Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

В основном грелин у человека секретируется эндокринными клетками слизистой оболочки желудка (на 60—70%) и клетками островков Лангерганса, гипофиза, гипоталамуса и поджелудочной железы в меньших количествах [9, 10]. Он также определяется в тонком и толстом отделах кишечника, плаценте, почках, семенниках, яичниках и лимфоидной ткани [11]. Грелиновые рецепторы (СГС-R) являются типичными G-белками и присутствуют в двух формах: СГС-R1a и СГС-R1b. Грелин связывается только с 1a типом рецепторов, что способствует стимуляции внутриклеточной мобилизации кальция [12]. СГС-R1a рецепторы сосредоточены в гипоталамо-гипофизарной системе, а также присутствуют в других отделах ЦНС, в гладкомышечных клетках сосудов, миокарде правого предсердия и левого желудочка. Причем аорта и легочная артерия содержат больше грелиновых рецепторов, чем подкожные вены или коронарная артерия. Примечательно, что плотность этих рецепторов подвержена изменениям при сосудистых заболеваниях, сопровождающихся утолщением интимы. Кроме того, СГС-R1a рецептор экспрессируется в эндокринных, нейроэндокринных, мышечных и жировых тканях организма (поджелудочная железа, легкие, печень, почки, тонкая и толстая кишка, миокард, селезенка, яичники, яички, надпочечники, жировая ткань, желудок). У зародышей грелин производится легкими и стимулирует их рост [13].

Влияние грелина на метаболизм

Грелин был назван «гормоном голода» [14]. Он стимулирует потребление пищи и участвует в регуляции энергетического гомеостаза, углеводного обмена, массы организма. Считается, что он взаимно дополняет гормон лептин, производимый в жировой ткани, который вызывает насыщение, когда присутствует в более высоких концентрациях [15]. Показано, что уровень грелина снижается при различных метаболических патологиях, включая ожирение, сахарный диабет 2-го типа [3]. В соответствии с одной из гипотез, на изменение содержания грелина в связи с приемом пищи влияют два обстоятельства. Во-первых, интенсивность постпрандиального снижения уровня грелина пропорциональна времени, в течение которого человек чувствует себя голодным, а во-вторых, при снижении уровня грелина скорость опорожнения желудка не уменьшается и в результате чувство сытости не возникает. Без чувства сытости тучные люди едят больше, чем им нужно, что приводит к увеличению массы тела [16].

На содержание плазменного грелина влияют пищевое поведение и метаболические факторы. Оно увеличивается на фоне ограничения питания (недостаточное питание, анорексия и кахексия) и уменьшается на фоне приема пищи и переедания [17]. Поэтому циркулирующий уровень грелина повышается у тучных людей, когда они теряют массу тела [18, 19].

Хотя все формы ожирения у человека характеризуются чрезмерно низким уровнем грелина, единственным исключением является синдром Прадера—Вилли — генетическое заболевание, характеризующееся задержкой умственного развития, гиперфагией, невысоким ростом, связанным с дефицитом гормона роста, и мышечной гипотонией [20]. У этих больных чрезмерный аппетит вызывает прогрессивное ожирение, которое необычно сочетается с высоким уровнем грелина в том же диапазоне, как и у пациентов с нервной анорексией.

Данные источников литературы относительно регуляции грелинемии различными метаболическими факторами неоднозначны. По предположениям современных ученых, уровень липидов может влиять на продукцию грелина [21]. Экспериментально установлено, что внутривенное введение глюкозы подавляет синтез грелина [22], в то время как инфузия липидов не изменяет его уровень. Поступление жиров из пищи способствует незначительному снижению уровня грелина [23]. Другими исследователями выявлена прямая корреляционная связь между содержанием в плазме грелина и липопротеинов высокой плотности [24]. Кроме того, показано, что грелин вызывает увеличение уровня глюкозы, и этот эффект может быть связан с активацией гликогенолиза и глюконеогенеза в печени [25].

Тошачковая и постпрандиальная концентрация грелина у здоровых людей с нормальной и избыточной массой тела различны. Уровень постпрандиального грелина снижается пропорционально калорийности еды у людей с нормальной массой, но не у тучных людей [22, 26], у которых рацион питания не в состоянии снизить уровень грелина. Среди тучных пациентов плазменный уровень грелина ниже у инсулинрезистентных лиц по сравнению с инсулинчувствительными [27].

Гиперинсулинемия по принципу обратной связи подавляет секрецию грелина. Грелин предотвращает апоптоз β -клеток островка Лангерганса и способствует их росту. Выявлены отрицательные корреляции между общим, а также неацилированным грелином и секрецией инсулина. Показано снижение уровня плазменного грелина на фоне резистентности к инсулину при различных заболеваниях (гипертония, сахарный диабет 2-го типа или синдром поликистозных яичников). Однако точных механизмов регуляции секреции грелина инсулином пока не выявлено [17]. Примечательно, что ацилированный грелин стимулирует глюконеогенез в гепатоцитах, тогда как неацилированный ингибирует этот процесс [28]. Гипергликемический эффект грелина может быть опосредован через активацию катехоламин-индуцированного [29]. В условиях стресса повышается уровень грелина, что выражается в усилении чувства голода. Секреция этого гормона находится под холинергическим контролем. Холинергические агонисты способствуют росту уровня грелина, а антагонисты — его

снижению [30]. Поэтому многие люди «заедают» стресс, что приводит к ожирению. Выявлено, что недостаточный по длительности сон повышает выработку грелина и снижает уровень лептина, что приводит к неконтролируемому повышению аппетита [31].

Уровень плазменного грелина регулируется питанием и метаболическими факторами. Он увеличивается на фоне ограничения питания и уменьшается на фоне приема пищи и переедания. Согласно результатам нескольких исследований, у больных ожирением и с метаболическим синдромом установлена гипогрелинемия.

Грелин и иммунитет

Согласно опубликованным данным, грелин обладает мощным противовоспалительным свойством. В частности, он способен снижать в иммунокомпетентных клетках экспрессию провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (IL-1 β , IL-6) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Любопытно, что увеличение экспрессии грелина и его рецепторов наблюдается в Т-лимфоцитах после их активации [30]. Значительное уменьшение экспрессии циркулирующих провоспалительных цитокинов отмечено у крыс в результате введения грелина при хронической патологии почек [29]. Предполагается, что противовоспалительные эффекты грелина могут играть важную роль в предотвращении кардиометаболических расстройств, связанных с хроническим системным воспалением.

Помимо этого, грелин модулирует пролиферацию опухолевых клеток. В эксперименте гормон оказывает отчетливое антипролиферативное действие на раковые клетки молочной железы, щитовидной железы, аденокарциномы легких и карциноиды; с другой стороны, под действием грелина усиливается клеточная пролиферация злокачественных опухолей предстательной железы, печени и коры надпочечников. Грелин оказывает мощное анаболическое действие при обусловленной раком кахексии у подопытных животных [32].

Роль грелина в регуляции желудочно-кишечного тракта

Опытным путем доказано, что грелин играет важную роль в регуляции функций желудочно-кишечного тракта. Центральные и периферические пулы диацилгрелина уменьшают скорость опорожнения желудка у мышей. Кроме того, диацилгрелин снижает двигательную активность антрального отдела у бодрствующих крыс, находящихся на диете. Грелин стимулирует расслабление сфинктера Одди (Глиссона) и сокращение желчного пузыря; стимулирует секрецию пищеварительных ферментов ацинарными клетками поджелудочной железы; увеличивает ток печеночной желчи, оказывает на ткань печени антифибротическое действие, снижает давление в билиарной системе; повышает панкреатическую секрецию; вызывает сокращение привратника желудка, что тормозит перемещение переваренной пищи в двенадцатиперстную кишку; бло-

кирует секрецию соляной кислоты париетальными клетками желудка [33].

Учеными из Университета Цинциннати (США) обнаружено, что грелин способен стимулировать обоняние. Этот пептид присутствует в обонятельных луковицах и напрямую может влиять на восприятие нами обонятельных сигналов. Предыдущие исследования показали, что человек может оценивать пищу по запаху, особенно при голодании. Это легло в основу предположения о том, что грелин, который выделяется перед приемом пищи, может также влиять и на обоняние, таким образом как бы облегчая нам «поиск добычи». В эксперименте оценивали реакцию на запах еды у крыс и людей. Испытуемые, которым вводили грелин, начинали активно принюхиваться. Те, у кого был повышен уровень гормона, вдыхали в ответ на обонятельное раздражение глубже и чаще. Это говорит о том, что грелин действительно вовлечен в восприятие запаха как одного из элементов пищевого поведения. Однако он не определяет, что нам нравится, а что нет: испытуемые проявляли лишь обостренное внимание к запахам вообще, без видимых предпочтений [34].

Влияние грелина на восприятие информации и память

Грелин может поступать в гиппокамп из кровотока, изменяя соединения нейронов и усиливая восприятие информации и память. Рецепторы этого регуляторного пептида найдены в нескольких ядрах гипоталамуса (аркуатном, вентромедиальном и паравентрикулярных). Предполагается, что обучение может проходить эффективнее в течение дня, когда желудок пуст, так как в это время уровень грелина наиболее высок. У грызунов клетки Х/А также производят грелин. Исследование, опубликованное в журнале «Nature Neuroscience», предполагает, что гормон может противодействовать симптомам депрессии и беспокойства, вызванным напряжением [35]. Чтобы проверить, смог бы грелин отрегулировать депрессивные симптомы, вызванные хроническим переутомлением, исследователи подвергли мышей ежедневным стрессам, используя стандартную лабораторную методику, которая вызывает напряжение при переселении нормальных мышей к очень агрессивным мышам-«хулиганам». Исследователи подвергли напряжению и мышей «дикого типа» и «измененных» мышей, которые были неспособны реагировать на грелин. Они обнаружили, что после преодоления напряжения у обоих типов мышей значительно увеличился уровень грелина, который сохранялся даже спустя 4 нед. Однако «измененные» мыши ели меньше, чем мыши «дикого типа». Блокада рецепторов кортиколиберина устраняет индуцированные грелином анксиогенные эффекты [36].

Изучается циркадианная ритмика грелина в тесной взаимосвязи с лептином, а также влияние гормона на цикл сон—бодрствование [37].

В последнее время появились многочисленные

работы по взаимосвязи грелина и нейродегенеративных заболеваний. В экспериментах на мышах, у которых мутации вызывали изменения в нервной системе, сходные с болезнью Альцгеймера у человека, ученые Алабамского университета в Бирмингеме (США) показали, что применение грелина позволило затормозить нейродегенеративные процессы. В мозгу мышей, получавших грелин, было меньше белка бета-амилоида, скопления которого при нейродегенеративных болезнях губят нейроны [38, 39].

Гормон грелин участвует в подготовке нервной системы к восприятию изображений пищи, и ученые даже детализировали регионы мозга, отвечающие за эти процессы. Работу мозга исследовали с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии, оценивающей активность различных участков мозга по интенсивности кровотока в них. Демонстрация «аппетитных картинок» вместе с введением грелина вызывала значительно большую активность нейронов не только в зрительной области, но и в «регионе удовольствия».

Сотрудники Института Скиппса и шведские ученые из Университета Гетеборга под руководством J. Engel обнаружили, что грелин стимулирует передачу сигнала по ГАМК-ергическим нейронам центральных ядер миндалевидного тела, т.е. он активирует выброс гамма-аминомасляной кислоты, важнейшего тормозного нейромедиатора ЦНС человека, что, по мнению нейрофизиологов, отвечает за неконтролируемое пристрастие к алкоголю. Эксперименты на крысах показали, что грелин усиливает возбуждение, которое этанол производит в миндалевидном теле. Когда животным производили инъекцию грелина, а потом давали алкоголь, уровень высвободившегося нейромедиатора был заметно повышен. Авторы нашли мутацию в рецепторе к грелину в мозге значительной части лиц, страдающих алкоголизмом. Более того, у тучных алкоголиков была обнаружена еще одна точечная мутация в том же гене. Механизмы, лежащие в основе патологического эффекта указанных мутаций, пока остаются неизвестными, и это мешает созданию препаратов для снижения и повышения массы тела. Ведь небольшое изменение молекулы рецептора может как снижать, так и повышать продолжительность и силу активации клетки гормоном. А если учесть, что мезолимбическая область связана с многочисленными нейромедиаторами, то осуществить тонкое фармакологическое влияние весьма сложно. Из-за особенности расположения рецепторов к грелину — в нейронах — ученые пришли к выводу, что он играет роль не «активатора», а модулятора, т.е. усиливает другие сигналы, но самостоятельно не приводит к формированию чувства голода [39–41].

Вакцинация от ожирения

Исследователи лаборатории «Scripps» под руководством K. Janda разработали вакцину на основе пептида грелина, применение которой будет снижать ожире-

ние у людей. Вакцина использует каталитические антитела к грелину, специфично расщепляющие его полипептидную цепочку, что препятствует достижению грелина центральной нервной системы и приводит к снижению прибавки массы тела и отложения жировой ткани [42].

Роль грелина в регуляции сердечно-сосудистой системы

Наличие грелиновых рецепторов в миокарде и сосудистой стенке предполагает существование регуляторного влияния грелина на сердечно-сосудистую систему. По экспериментальным данным, грелин улучшает сократимость миокарда при патологических состояниях, уменьшает размер инфаркта и нивелирует ослабление функции левого желудочка на фоне реперфузионной ишемии [1, 43]. Внутривенные или подкожные инъекции грелина увеличивают сердечный выброс, улучшают сократимость миокарда и вызывают значительное снижение среднего артериального давления без изменения сердечного ритма у здоровых людей.

Грелин улучшает функции, снижает ремоделирование левого желудочка, уменьшает системное сосудистое сопротивление, увеличивает сердечный выброс и сердечный индекс у больных с хронической сердечной недостаточностью [1, 44]. Замечено, что лечение грелином в течение 3 нед увеличивает массу тела, мышечную массу и силу сокращения сердечной мышцы [1, 45]. Эти результаты предполагают, что грелин может нивелировать атрофию мышц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Он также, по-видимому, может эффективно применяться при лечении тяжелых катаболических состояний, характеризующихся потерей массы тела, мышечной массы и устойчивых к длительному лечению пищевыми добавками.

Предполагается, что грелин может также влиять на показатели артериального давления. Однако мнения по поводу грелинемии в генезе артериальной гипертензии противоречивы [46–51]. Ученые испанской, немецкой и японской школы приводят доказательную базу о его влиятельной роли в развитии гипертензии [46–49, 51]. Согласно их данным, была выявлена отрицательная корреляция между уровнем плазменного грелина и артериальным давлением. Это может свидетельствовать о том, что данный гормон подавляет симпатическую активность и снижает артериальное давление, влияя на ЦНС [52]. Также установлено, что грелин значительно уменьшает уровень плазменного норадреналина [53]. Доказано снижение периферического сопротивления на фоне внутривенного введения грелина в супрафизиологической дозе [54]. Существует предположение, что грелин нормализует эндотелиальную дисфункцию у больных с метаболическим синдромом путем увеличения биодоступности оксида азота (NO). Молекулярный механизм действия грелина на сосуды заключается в стимуляции выработки NO с использованием сигнального пути, опосредуемого CГC-R1a,

PI-3 киназой, АКТ (протеинкиназа В) и eNOS (эндотелиальная синтетаза оксида азота) [55].

М. Tesouro и соавт. изучили влияние грелина на баланс между NO и эндотелином-1, сосудосуживающим пептидом, вырабатываемым сосудистыми эндотелиальными клетками у лиц с ожирением и метаболическим синдромом. В отсутствие грелина сосудорасширяющий ответ на введение антагониста рецептора эндотелина BQ-123 был выше у больных с метаболическим синдромом по сравнению с контролем, тогда как введение ингибитора NO-синтазы вызывало менее выраженную вазоконстрикцию у пациентов по сравнению со здоровыми людьми. При этом его влияние может затрагивать как центральные, так и периферические сосуды [56]. Существуют данные, что грелин оказывает кардиопротекторное действие, которое заключается в подавлении клеточного апоптоза в сердечно-сосудистой системе. Грелин, по-видимому, способен предотвращать апоптоз кардиомиоцитов путем подавления арабинозид-цитозининового индуктора апоптоза (AraC) [57]. Кроме того, введение грелина предотвращает первичный апоптоз в кардиомиоцитах за счет стимуляции синтеза антител к рецептору апоптоза — анти-ФАС агонистам. Известно, что грелин стимулирует фосфорилирование тирозина и активи-

рует ERK-1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2) и протеинкиназу В в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках. Активация этих двух путей также вовлечена в антиапоптотический эффект грелина. Грелин может модулировать внутриклеточный энергетический баланс, стимулируя 5'-AMP активированную протеинкиназу (АМРК), выполняющую центральную роль в регулировании энергетического обмена в клетках, особенно в анаэробных условиях [58]. Влияние грелина на активность АМРК может иметь важное значение в механизме кардиопротекции при повреждениях постишемической реперфузии [54].

Однако вышеприведенные результаты были получены у взрослых пациентов с артериальной гипертензией либо с ожирением. Вместе с тем польские ученые А. Skoczylas, М. Adamczak исследовали уровень грелина у гипертензивных и нормотензивных подростков с ожирением и не доказали значительную связь грелинемии с повышением артериального давления [50]. В детском возрасте вопрос влияния грелина на сердечно-сосудистую систему и, в частности, на артериальное давление исследован недостаточно. Поэтому изучение уровня грелина у детей с первичной артериальной гипертензией продолжает представлять научный и практический интерес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кириенкова Е.В. Метаболические и сердечно-сосудистые эффекты грелина. Ожирение и метаболизм 2012; 1: 3—8. (Kiryenkov E.V. Metabolic and cardiovascular ghrelin's effects. Ozhirenie i metabolism 2012; 1: 3—8.)
2. Школьник В.В. Изменение уровня циркулирующего грелина у пациентов с различными компонентами метаболического синдрома. Запорожский мед журн 2011; 13: 4: 142—146. (Shkolnik V.V. Change of circulating ghrelin's level at patients with various components of a metabolic syndrome. Zaporozhskij med zhurn 2011; 13: 4: 142—146.)
3. Barazzoni R. Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome. J Clin Endocrin Metab 2007; 92: 3935—3940.
4. Becskei C. The anti-ghrelin spiegelmer NOX-B11-3 blocks ghrelin- but not fasting-induced neuronal activation in the hypothalamic arcuate nucleus. J Neuroendocrinol 2008; 20: 1: 85—92.
5. Dimaraki E.V., Jaffe C.A. Role of endogenous ghrelin in growth hormone secretion, appetite regulation and metabolism. Rev Endocrin Metab Disord 2006; 7: 4: 237—249.
6. Kojima M., Hosoda H., Date Y. et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999; 402: 6762: 656—660.
7. Wajnaraj M.P., Ten I.S., Gertner J.M., Leibel R.L. Genomic organization of the human ghrelin gene. J Endocr Genet 2000; 1: 231—233.
8. Zhang J.V., Ren P.G., Avsian-Kretschmer O. et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. Science 2005; 310: 5750: 996—999.
9. Holst B., Shwartz T.W. Ghrelin receptor mutations — too little height and too much hunger. J Clin Invest 2006; 116: 637—664.
10. Kojima M., Hosoda H., Matsuo H. et al. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. Trends Endocrin Metab 2005; 12: 3: 118—122.
11. Ghelardoni S., Carnicelli V., Frascarelli S. et al. Ghrelin tissue distribution: comparison between gene and protein expression. J Endocrinol Invest 2006; 29: 2: 115—121.
12. Leite-Moreira A.F., Rocha-Sousa A., Henriques-Coelho T. Cardiac, skeletal, and smooth muscle regulation by ghrelin. Vitam Horm 2007; 77: 207—238.
13. Kleinz M.J., Maguire J.J., Skepper J.N. et al. Functional and immunocytochemical evidence for a role of ghrelin and des-octanoyl ghrelin in the regulation of vascular tone in man. Cardiovascular Res 2006; 69: 1: 227—235.
14. Gueorguiev M., Korbonits M., Higgins S.C. Ghrelin, the peripheral hunger hormone. Ann Med 2007; 39: 116—136.
15. Gualillo O., F. Lago, J. Gómez-Reino et al. Ghrelin, a widespread hormone: insights into molecular and cellular regulation of its expression and mechanism of action. FEBS Letters 2003; 552: 2-3: 105—109.
16. Hosoda H., Kojima M., Kangawa K. Ghrelin and the regulation of food intake and energy balance. Molecul Intervent 2004; 8: 2: 494—503.
17. Pagotto U., Gambineri A., Vicennati V. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. J Clin Endocrin Metab 2004; 87: 12: 5625—5629.
18. Santosa S., Demonty I., Lichtenstein A.H. et al. An investigation of hormone and lipid associations after weight loss in women. J Am Coll Nutr 2007; 26: 3: 250—258.
19. Soriano-Guillén L., Barrios V., Campos-Barros A. et al.

- Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004; 144: 1: 36—42.
20. Cummings D.E., Clement K., Purnell J.Q. et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. *Nature Medicine* 2004; 8: 7: 643—644.
21. Sakata I., Yang J., Lee C.E. et al. Colocalization of ghrelin O-acyltransferase and ghrelin in gastric mucosal cells. *Am J Physiol* 2009; 297: 1: 134—141.
22. Tschöp M., Wawarta R., Riepl R.L. et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2004; 24: 6: 19—21.
23. English P. J., Ghatei M.A., Malik I.A. et al. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 6: 2984—2987.
24. Langenberg C., Barrett-Connor E. Ghrelin and the metabolic syndrome in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 12: 6448—6453.
25. DeBoer M.D., Zhu X., Levasseur P.R. et al. Ghrelin treatment of chronic kidney disease: improvements in lean body mass and cytokine profile. *Endocrinol* 2008; 149: 2: 827—835.
26. Dixit V.D., Schaffer E.M., Pyle R.S. et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced pro-inflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 1: 57—66.
27. St-Pierre D.H., Karelis A.D., Coderre L. et al. Association of acylated and nonacylated ghrelin with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1: 264—269.
28. Nagaya N. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 280: 1483—1487.
29. Murata M., Okimura Y., Iida K. et al. Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells. *J Biol Chem* 2004; 277: 7: 5667—5674.
30. Vivenza D., Rapa A., Castellino N. et al. Ghrelin gene polymorphisms and ghrelin, insulin, IGF-I, leptin and anthropometric data in children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 1: 127—133.
31. Adamantidis A., de Lecea L. Sleep and metabolism: shared circuits, new connections. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 10: 362—370.
32. Lely van der A.J., Tschöp M., Heiman M.L., Ghigo E. Biological, Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin. *Endocrine Rev* 2004; 25: 3: 426—457.
33. Chen C.Y., Inui A., Asakawa A. et al. Des-acyl ghrelin acts by CRF type 2 receptors to disrupt fasted stomach motility in conscious rats. *Gastroenterol* 2005; 129: 1: 8—25.
34. Zane B. Andrews, Derek Erion, Rudolph Beiler et al. Ghrelin Promotes and Protects Nigrostriatal Dopamine Function via a UCP2-Dependent Mitochondrial Mechanism. *J Neurosci* 2009; 29: 45: 14057—14065.
35. Michael Lutter, Ichiro Sakata, Sherri Osborne-Lawrence et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nature Neuroscience* 2008; 11: 752—753 Published online: 15 June 2008. <http://www.nature.com/neuro/journal/v11/n7/abs/nn.2139.html#a1>
36. Asakawa A., Inui A., Kaga T. et al. A role of ghrelin on neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. *Neuroendocrinol* 2001; 74: 143—147.
37. Tolle V., Bassant M. H., Zizzari P. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinol* 2002; 143: 1353—1361.
38. Gibson C., Korbonits M. The Yin and Yang of the ghrelin gene products. *Immun Endocrin Metab Agents Med Chem* 2008; 8: 292—302.
39. Lely A.J., Tschöp M., Heiman M.L., Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25: 3: 426—57.
40. Addolorato G., Capristo E., Leggio L. et al. Relationship between ghrelin levels, alcohol craving, and nutritional status in current alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 1933—1937.
41. Zigman J.M., Jones J.E., Lee C.E. et al. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *J Comp Neurol* 2006; 494: 528—548.
42. Mayorov A.V., Amara N., Chang J.Y. et al. Catalytic antibody degradation of ghrelin increases whole-body metabolic rate and reduces refeeding in fasting mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 45: 17487—17492.
43. Frascarelli S., Ghelardoni S., Ronca-Testoni S. Effect of ghrelin and synthetic growth hormone secretagogues in normal and ischemic rat heart. *Basic Res Cardiol* 2003; 98: 6: 401—405.
44. Nagaya N., Moriya J., Yasumura Y. et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 24: 3674—3679.
45. Kissebah A. H., Sonnenberg G.E., Myklebust J. et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 97: 26: 14478—14483.
46. Fagerberg B., Hulthen L. M., Hulthe J. Plasma ghrelin, body fat, insulin resistance, and smoking in clinically healthy men: the atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism* 2003; 52: 1460—1463.
47. Ingelsson E. Circulating ghrelin, leptin, and soluble leptin receptor concentrations and cardiometabolic risk factors in a community-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3149—3157.
48. Nagaya N., Moriya J., Yasumura Y. et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 24: 3674—3679.
49. Pöykkö S.M. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 52: 2546—2553.
50. Skoczylas A. Cilazapril increases plasma ghrelin concentration in obese patients with arterial hypertension. *Polish J. Endocrinol* 2010; 61: 1: 21—27.
51. Tritos N.A., Kokkotou E.G. The Physiology and Potential Clinical Applications of Ghrelin, a Novel Peptide Hormone. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 5: 653—660.
52. Mizia-Stec K. Ghrelin as a potential blood pressure reducing factor in obese women during weight loss treatment. *Endokrynologia Polska* 2008; 59: 3: 207—211.
53. Soeki T. Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol* 2008; 294: 1: H426—H432.
54. García E.A., Korbonits M. Ghrelin and cardiovascular health. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 2: 142—147.
55. Tesouro M. Ghrelin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *Circulation* 2005; 112: 19: 2986—2992.
56. Tesouro M. Ghrelin restores the endothelin 1/nitric oxide balance in patients with obesity-related metabolic syndrome. *Hypertension* 2009; 54: 5: 995—1000.
57. Iglesias M.J. Growth hormone releasing peptide (ghrelin) is synthesized and secreted by cardiomyocytes. *Cardiovascular Research* 2004; 62: 3: 481—488.
58. Kola B. Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2005; 280: 26: 25196—25201.

Поступила 21.07.14

Оценка особенностей перинатального периода у детей с экстремально низкой массой тела при рождении у женщин с преодоленным невынашиванием

Г.В. Якорнова, О.А. Краева, Б.Т. Чарипова, Е.В. Занина

Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург

The characteristics of a perinatal period in extremely low birth weight babies from women with overcome miscarriage

G.V. Yakornova, O.A. Kraeva, B.T. Charipova, E.V. Zanina

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care, Yekaterinburg

С целью изучения особенностей материнского анамнеза и условий внутриутробного развития, а также течения раннего неонатального периода оценены исходы выхаживания 110 детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Установлено, что у детей от женщин с привычным невынашиванием в анамнезе достоверно чаще регистрируются тяжелые формы бронхолегочной дисплазии, генерализованные гнойно-септические заболевания, поражения ЦНС в форме внутрижелудочковых кровоизлияний II—III степени.

Ключевые слова: новорожденные, экстремально низкая масса тела, преодоленное невынашивание, исходы.

Nursing outcomes were evaluated in 110 extremely low birth weight infants to study the characteristics of a maternal reproductive history, the conditions of fetal development, and their early neonatal period. The babies from women with a history of miscarriage were significantly frequently recorded to have severe bronchopulmonary dysplasia, generalized pyoseptic diseases, CNS lesions as grades II—III intraventricular bleeding.

Key words: newborn infants, extremely low body weight, overcome miscarriage, outcomes.

На сегодняшний день в перинатологии актуальными проблемами являются невынашивание беременности и преждевременные роды. Следует отметить, что, по данным ряда авторов, привычный выкидыш составляет от 5 до 20% в структуре невынашивания беременности. Установлено, что риск потери повторной беременности после первого выкидыша составляет 13—17% (эти данные соответствуют частоте спорадического выкидыша в популяции), тогда как после двух предшествующих самопроизвольных прерываний риск потери желанной беременности возрастает более чем в 2 раза и составляет 36—38%, вероятность третьего самопроизвольного выкидыша достигает 40—45% [1, 2]. Доказано влияние возраста матери на риск ранних самопроизвольных выкидышей. У женщин в возрасте 20—

29 лет риск спонтанного выкидыша составляет 10%, тогда как в 45 лет и старше — 50%. Вероятно, возраст матери служит фактором, способствующим увеличению частоты хромосомных нарушений у плода. Среди причин невынашивания беременности выделяют генетические, анатомические, эндокринные, инфекционные, иммунные и тромбофилические факторы. При исключении всех вышеперечисленных причин генез привычного выкидыша считают неясным (идиопатические выкидыши).

В акушерских стационарах Российской Федерации ежегодно рождается более 3000 детей с экстремально низкой массой тела, в дальнейшем нуждающихся в высокотехнологичной помощи, что влечет за собой огромные материальные затраты [3, 4]. Известно, что дети, рожденные с массой тела 500—749 г, находятся в «зоне предела жизнеспособности», выживание данных пациентов проблематично, а заболеваемость выживших детей весьма значительна [5].

Следует отметить, что среди выживших детей с экстремально низкой массой тела при рождении высок удельный вес инвалидности: 40% детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями III степени имеют выраженное нарушение когнитивных функций, 90% детей с кровоизлияниями IV степени являются инвалидами в связи с неврологической патологией. Перивентрикулярная лейкомаляция развивается у 10—15% детей с экстремально низкой

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:52–56

Адрес для корреспонденции: Якорнова Галина Валерьевна — к.м.н., в.н.с. отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества

Краева Ольга Александровна — к.м.н., рук. того же отделения

Чарипова Бибигуль Толегеновна — к.м.н., реаниматолог-анестезиолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных того же учреждения

Занина Елена Владимировна — к.м.н., неонатолог отделения новорожденных и недоношенных детей того же учреждения

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

массой тела, обуславливая развитие церебрального паралича, часто в сочетании со зрительными нарушениями [6, 7].

Цель исследования: оценка особенностей материнского анамнеза и условий внутриутробного развития, а также течение раннего неонатального периода у детей с экстремально низкой массой тела при рождении.

ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРЕЙ, ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В НИИ охраны материнства и младенчества Екатеринбурга за период 2011—2012 гг. родились 110 детей с экстремально низкой массой тела. Дети и, соответственно, матери были разделены на две группы: 1-я группа — 25 детей с экстремально низкой массой тела при рождении, у матерей которых в анамнезе регистрировалось привычное невынашивание; 2-я группа — 85 новорожденных — остальные родившиеся в этот период дети.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 7.0 (StatSoft, США). Количественные показатели, распределение которых соответствовало нормальному, оценивали с помощью методов параметрической статистики (для проверки статистических гипотез использовали *t*-критерий Стьюдента, равенство дисперсий оценивали по *F*-критерию). Данные представляли в виде среднего значения (*M*) и стандартного отклонения (σ). Качественные показатели сравнивали с использованием критерия χ^2 . Уровень значимости различий (*p*) между группами принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении антропометрических показателей у детей из двух групп достоверных различий не отмечено. Также дети были сопоставимы и по оценке тяжести асфиксии на момент рождения (табл. 1).

Следует отметить, что в первые 2 ч жизни у 16 детей из 1-й группы состояние расценивалось как тяжелое, у 9 (36%¹) — очень или крайне тяжелое. Тогда как во 2-й группе период острой сердечно-легочной адаптации новорожденных протекал более благополучно — состояние как тяжелое расценивалось у 75 детей и очень тяжелое только у 5 (5,9%). Впоследствии летальность в 1-й группе составила 48% (12 новорожденных), а во 2-й группе — 4,7% (4 ребенка). На момент рождения только у каждого пятого ребенка, наблюдавшегося в 1-й группе, был ставлен диагноз внутриутробной задержки развития плода, во 2-й группе этот синдром был диагностирован в 82,4% случаев, что свидетельствует о более длительном внутриутробном страдании детей.

Средний возраст матерей детей 1-й группы составил $31,7 \pm 6,2$ года, во 2-й группе — $29,7 \pm 5,9$ года. Спонтанные роды в 1-й группе женщин наблюдались в 60% случаях, тогда как во 2-й группе преобладало оперативное родоразрешение — 92,8%. Все женщины 1-й группы были повторно беременными, в их акушерском анамнезе регистрировались самопроизвольные выкидыши (у 100%), регрессирующие беременности (у 48%). У 13 (52%) женщин уже при данной беременности регистрировалась угроза выкидыша. Напротив, во 2-й группе у 30 (35,3%) женщин беременность была первой, только у 18 (21,2%) женщин при данной беременности регистрировалась угроза выкидыша. Следует отметить, что в акушерском анамнезе у 50 (58,8%) женщин 2-й группы был медицинский аборт.

Преодоленное первичное или вторичное бесплодие с помощью экстракорпорального оплодотворения отмечено у 11 (44%) женщин из 2-й группы. Данная беременность в 60% случаев осложнялась хронической фетоплацентарной недостаточностью у матерей 1-й группы и в 20% — регистрировалась ее декомпенсированная форма, во 2-й группе —

¹ % вычислен условно, так как количество детей меньше 100.

Таблица 1. Антропометрические показатели и оценка по шкале Апгар у детей с экстремально низкой массой тела при рождении ($M \pm \sigma$)

Параметр	1-я группа (<i>n</i> =25)	2-я группа (<i>n</i> =85)
Средний гестационный возраст, нед	$25,73 \pm 1,13$	$27,8 \pm 0,89$
Масса тела, г	$767,82 \pm 66,07$	$829,41 \pm 122,42$
Длина тела, см	$31,39 \pm 3,76$	$32,4 \pm 2,71$
Окружность груди, см	$21,81 \pm 2,64$	$23,47 \pm 2,05$
Окружность головы, см	$24,16 \pm 2,3$	$25,54 \pm 1,92$
Оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах, баллы	$3,22 \pm 1,06$	$3,61 \pm 1,32$
	$5,2 \pm 0,73$	$5,48 \pm 0,71$

Примечание. * — $p \geq 0,05$; в остальных случаях $p \geq 0,05$.

в 82,4 и 50% случаев соответственно. Наиболее грозным осложнением беременности в 52 и 47,1% случаев в 1-й и 2-й группах, соответственно явилась преэклампсия тяжелой степени, что послужило поводом преждевременного родоразрешения. Перед родоразрешением при УЗИ частичная отслойка плаценты регистрировалась соответственно по группам в 33 и 15,3% случаев.

Отмечено, что у женщин обеих групп беременность протекала в неблагоприятных условиях на протяжении всего периода вынашивания ребенка. Истмикоцервикальная недостаточность регистрировалась с ранних сроков у каждой четвертой женщины в 1-й группе и у 9 из 85 женщин во 2-й группе. Эссенциальная гипертензия отмечена в 36 и 29,4% случаев наблюдения соответственно, тромбофилия, ожирение — в 12 и 10,6% случаев. У каждой третьей женщины диагностирована инфекция мочеполовой системы (пиелонефрит, цистит) — 32 и 34,1% соответственно. Анемия различной степени тяжести наблюдалась в 48 и 17,6% случаев соответственно. Высокая частота встречаемости анемии у матерей с преодоленным невынашиванием на сегодняшний день может рассматриваться как косвенный признак персистирующих вирусных инфекций, таких как цитомегаловирусная, герпетическая. Преждевременный разрыв плодного пузыря регистрировался в 40% случаев, безводный период более 2 сут наблюдался у 16% женщин 1-й группы и только у 5,9% — во 2-й группе.

Таким образом, можно сделать заключение, что у матерей 1-й группы несколько ниже процент оперативного родоразрешения, достоверно чаще отмечен преждевременный разрыв плодного пузыря (40 и 5,9%; $p<0,05$), чаще регистрировалась угроза выкидыша (52 и 21,2%; $p<0,05$). У женщин обеих групп в большом проценте случаев наблюдалось осложненное течение беременности в виде формирования хронической фетоплацентарной недостаточности (60 и 82,4%), но у матерей 2-й группы достоверно чаще отмечалась ее декомпенсированная форма (20 и 50,6%; $p<0,05$), чаще регистрировался медицинский аборт в анамнезе, что возможно служило поводом к формированию фетоплацентарной недостаточности и риску развития внутриматочной инфекции. В обеих группах отмечен высокий процент преэклампсии тяжелой степени (52 и 47,1%), служивший показанием для досрочного родоразрешения. Неожиданно низким оказался процент женщин с тромбофилией и эндокринной патологией.

Мы изучили структуру заболеваемости детей с экстремально низкой массой тела при рождении в зависимости от акушерского анамнеза матерей (табл. 2). Среди заболеваний глубоконедоношенных детей лидировали патология дыхательной системы и повреждения ЦНС. Пневмония, менингит и сеп-

сис достоверно чаще ($p=0,02$; $p=0,05$ и $p>0,1$ соответственно) регистрировались у детей 1-й группы. По данным литературы, у 30–60% недоношенных, родившихся ранее 28 нед беременности, отмечают серьезные инфекции: сепсис, менингит, некротизирующий энтероколит или пневмонию [8]. У этой категории детей, несмотря на введение сурфактанта в родовом зале, увеличение доли неинвазивной вентиляции, применение низких концентраций кислорода, остается высоким процент формирования тяжелых форм бронхолегочной дисплазии.

У детей 1-й группы достоверно чаще ($p=0,009$) регистрировались поражения ЦНС ишемически-геморрагического генеза (внутрижелудочковые кровоизлияния III степени), что в дальнейшем приводит к формированию гидроцефалии и в ряде случаев к необходимости шунтирования. Частота ретинопатий недоношенных была высокой в обеих группах. Достоверно чаще у детей 1-й группы регистрировался гемодинамически значимый артериальный проток, что потребовало в дальнейшем медикаментозного закрытия или хирургической коррекции. Другой частой патологией, встречающейся в обеих группах, явилась анемия, ухудшающая качество жизни детей и требующая назначения трансфузий отмытых эритроцитов, применения эритропоэтина и длительных курсов препаратов железа.

Наблюдения в динамике первого года жизни выявляют высокую частоту инвалидизации детей с экстремально низкой массой тела при рождении (38,9%) за счет нарушений в двигательной сфере и сенсорных функций [9]. К таким же выводам мы пришли, проанализировав исходы у детей: уже в 2–3 мес жизни у них регистрировался синдром двигательных нарушений в виде нижнего спастического парализа (в 48 и 47,1% случаев соответственно), реже в форме спастического тетрапареза (в 16 и 5,9% случаев соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышеизложенному, следует отметить, что дети, родившиеся с экстремально низкой массой тела в результате преодоленного невынашивания, имеют худший прогноз. У данной категории детей в большем проценте случаев регистрируются тяжелые формы бронхолегочной дисплазии, генерализованные гнойно-септические заболевания, поражения ЦНС в форме внутрижелудочковых кровоизлияний II–III степени.

Выписанных домой глубоконедоношенных детей, несмотря на клинические признаки компенсации основных жизненных функций, следует относить к группе высокого риска. Они нуждаются в длительном квалифицированном медицинском наблюдении и по отношению к ним необходим

Таблица 2. Заболевания у детей с экстремально низкой массой тела при рождении

Патология	Дети 1-й группы (n=25)		Дети 2-й группы (n=85)		p
	абс.	%	абс.	%	
Бронхолегочная дисплазия	15	60,0	30	35,2	0,04
В том числе:					
средней тяжести	5	20,0	11	12,9	0,001
тяжелой степени	10	40,0	20	23,5	0,03
Гнойно-воспалительные заболевания					
пневмония	18	72,0	34	40,0	0,02
менингит	7	28,0	2	2,4	0,05
сепсис	5	20,0	7	8,2	>0,1
Перинатальное поражение ЦНС:					
ишемически-гипоксическое			32	37,6	
ишемически-геморрагическое	25	100	53	62,3	0,0001
В том числе ВЖК:					
I степени	6	24,0	34	40,0	0,02
II степени	11	48,0	17	20,0	0,03
III степени	8	32,0	2	2,4	0,009
Перивентрикулярные лейкомаляции с исходом в глиоз	8	32,0	21	24,7	>0,05
Гидроцефалия	18	72,0	43	50,6	0,02
В том числе:					
открытая	8	32,0	32	37,6	>0,05
асимметричная	3	12,0	11	12,9	>0,05
бигелудочковая	7	28,0			
Синдром двигательных нарушений в виде:					
нижнего спастического парализа	12	48,0	40	47,1	0,05
спастического тетрапареза	4	16,0	5	5,9	>0,05
Гемодинамически значимый открытый артериальный проток	6	24,0	3	3,5	0,04
Ретинопатия недоношенных	16	64,0	63	74,1	
В том числе:					
I степени	2	8,0	14	16,5	>0,05
II степени	9	40,0	49	57,6	>0,05
III степени	5	20,0	3	3,5	>0,05
Грыжи:					
паховая	11	44,0	9	10,6	0,03
пупочная	4	16,0	19	22,4	>0,05
Анемия	20	80,0	31	74,1	>0,05

Примечание. ВЖК — внутрижелудочковые кровоизлияния.

дифференцированный подход при выборе реабилитационных мероприятий с учетом гестационного

возраста, массы тела при рождении и выявленной сопутствующей патологии [4, 6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Записная книжка врача акушера-гинеколога Маркун Татьяны Андреевны. Привычное невынашивание беременности. http://bono-esse.ru/blizzard/Aku/AFS/abort_37.html (The notebook of a doctor obstetrician-gynecologist of Marcon Tatyana Andreevna. Habitual miscarriage. http://bono-esse.ru/blizzard/Aku/AFS/abort_37.html)
2. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н. Принципы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела. Вopr акуш, гинекол и перинатол 2003; 2: 11—15. (Volodin N.N., Degtyarev D.N. Principles of management of children with extremely low body weight. Vopr akush, ginekol i perinatol 2003; 2: 11—15.)
3. Башмакова Н.В., Ковалев В.В., Литвинова А.М. и др. Выживаемость и актуальные перинатальные технологии при выхаживании новорожденных с экстремально низкой массой тела. Рос вестн акушера-гинеколога 2012; 12: 1: 4—7. (Bashmakova N.V., Kovalev V.V., Litvinova A.M. et al. Survival and current technology in perinatal nursing infants with extremely low birth weight. Ros vestn akushera-ginekologa 2012; 12: 1: 4—7.)
4. Дементьева Г.М., Рюмина И.И., Фролова М.И. Выхаживание глубоко недоношенных детей: современное состояние проблемы. Педиатрия 2004; 3: 60—66.

- (Dementieva G.M., Ryumina I.I., Frolova M.I. Nursing deeply term infants: a modern condition of a problem. *Pediatrics* 2004; 3: 60—66.)
5. Singh J. Resuscitation in the «gray zone» of viability: determining physician preferences and predicting infant outcomes. *Pediatrics* 2007; 120: 3: 519—526.
 6. Булатов В.П., Вафин Л.Х. Состояние здоровья глубоко-недоношенных детей до годовалого возраста. *Казан мед журн* 2003; 84: 1: 58—59. (Bulatov V.P., Vafin L.H. Health Condition is extremely premature children under one year of age. *Kazan med zhurn* 2003; 84: 1: 58—59.)
 7. Руденко Н.В., Бениова С.Н. Клинические особенности состояния здоровья глубоко недоношенных детей на первом и втором этапах выхаживания в Приморском крае. <http://www.science-education.ru/103-6171> (Rudenko N.V., Benyova S.N. Clinical features of health status deeply premature babies on the first and second stages of nursing in Primorsky Krai. <http://www.science-education.ru/103-6171>)
 8. Базовая помощь новорожденному — международный опыт. Под ред. Н.Н. Володиной, Г.Т. Сухих. М: ГЭОТАР-Медиа 2008; 132—133. (Basic assistance newborn — international experience. N.N. Volodin, G.T. Sukhikh (eds). Moscow: GEOTAR-Media 2008; 132—133.)

Поступила 24.06.14

Синкопальные состояния у детей с гипертрофической кардиомиопатией

И.В. Леонтьева, В.А. Макарова, С.А. Термосесов

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Syncope in children with hypertrophic cardiomyopathy

I.V. Leontyeva, V.A. Makarova, S.A. Termosesov

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Обследованы 70 детей в возрасте от 7 до 17 лет с гипертрофической кардиомиопатией; среди них у 11 выявлены синкопальные состояния и у 5 — пресинкопальные. Программа обследования включала: стандартную ЭКГ, доплерэхокардиографию, холтеровское мониторирование суточной ЭКГ, пробу с дозированной физической нагрузкой (трек-тест по протоколу Bruce). Определялись маркеры электрической нестабильности миокарда. Установлено, что синкопальные состояния у детей с гипертрофической кардиомиопатией гетерогенны, в большинстве случаев имеют аритмогенное происхождение, возникают на фоне тахи- (44%) или брадиаритмий (25%), у 1/3 обследуемых вероятен вазовагальный генез. Для детей с синкопальными состояниями характерна асимметричная, обструктивная форма кардиомиопатии, при этом часто имеет место комбинация гипертрофии левого желудочка с расширением полости левого предсердия. По данным холтеровского мониторирования, у пациентов преобладала брадикардия, у 3 детей выявлены паузы сердечного ритма более 2 с, обусловленные атриовентрикулярной блокадой 2-й степени (у 1), синдромом слабости синусового узла (у 2). Тахизависимые нарушения сердечного ритма отмечены у двух пациентов. Для детей с синкопальными состояниями характерны признаки электрической нестабильности миокарда в виде редукции ранней фазы турбулентности ритма сердца, нарушение адаптации интервала QT/RR по типу «гиперадаптации». Представлена разработанная тактика ведения детей с синкопальными состояниями, показания для имплантации кардиовертер-дефибриллятора, электрокардиостимулятора, петлевого регистратора электрокардиограммы.

Ключевые слова: дети, подростки, гипертрофическая кардиомиопатия, синкопальные состояния, нарушения сердечного ритма и проводимости, электрическая нестабильность миокарда, профилактика внезапной сердечной смерти.

Seventy children aged 7 to 17 years with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) were examined; among them there were 11 syncope patients and 5 presyncope patients. The screening program included standard electrocardiography (ECG), Doppler echocardiography, 24-hour Holter ECG monitoring, and an incremental exercise testing (Bruce treadmill test). The markers of myocardial electrical instability were determined. In the children with HCM, syncope was established to be heterogeneous; it had an arrhythmogenic origin and, in most cases, occurred in the presence of tachyarrhythmia (44%) or bradyarrhythmia (25%); its vasovagal genesis was probable in one third of the examinees. The children with syncope were typified by the asymmetric, obstructive form of HCM, at the same time there was most commonly left ventricular hypertrophy concurrent with left atrial enlargement. 24-hour Holter monitoring showed that bradycardia was prevalent in the patients, 3 patients were found to have more than 2-second cardiac rhythm pauses caused by second-degree atrioventricular block in 1 case or by sick sinus syndrome in 2. Nonsustained ventricular tachycardia was noted in two patients. The children with syncope were typified by the signs of myocardial electrical instability as a reduction in the early phase of heart rate turbulence and by impaired QT/RR interval adaptation as hyperadaptation. The paper presents the developed management tactics for children with syncope and indications for the implantation of a cardioverter defibrillator, a pacemaker, or an ECG loop recorder.

Key words: children, adolescents, hypertrophic cardiomyopathy, syncope, cardiac arrhythmia and conduction disturbances, myocardial electrical instability, prevention of sudden cardiac death.

Гипертрофическая кардиомиопатия — генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся массивной гипертрофией миокарда левого желудочка с обязательным вовлечением в гипертрофический процесс межжелудочковой перегородки и развитием (в 66% случаев) градиента обструкции

в выходном тракте левого желудочка [1–3]. Гипертрофическая кардиомиопатия встречается с частотой 1 на 500 среди лиц молодого возраста, занимая первое место по распространенности среди заболеваний сердечной мышцы [3, 4]. Заболевание является основной причиной внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста [1, 5, 6]. Максимальная частота внезапной сердечной смерти среди больных с гипертрофической кардиомиопатией отмечена у детей в возрасте от 9 до 14 лет — 8%, что в 2–4 раза превышает частоту внезапной сердечной смерти у взрослых пациентов (2–4%) [7]. Патологические механизмы возникновения внезапной смерти разнообразны. К ним относят: первичную электрическую нестабильность

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:57–65

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., рук. отделения патологии сердечно-сосудистой системы НИКИ педиатрии

Макарова Виктория Александровна — асп. того же отдела

Термосесов Сергей Артурович — зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений сердечного ритма указанного учреждения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

миокарда с развитием желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков; нарушения проводимости с асистолией в результате дисфункции синусового узла или полной атриовентрикулярной блокады; острые нарушения гемодинамики [1—3, 5, 8].

В связи с высоким риском внезапной сердечной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией крайне важной задачей является разработка программ профилактики внезапной сердечной смерти, основанных на идентификации факторов риска. Факторы риска внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии у детей постоянно пересматриваются и дополняются; согласно рекомендациям АСС/ЕСС¹, факторы риска подразделены на главные и вероятные [1—3, 5]. К главным относят: 1) один и более случаев внезапной сердечной смерти от гипертрофической кардиомиопатии в семейном анамнезе; 2) один и более эпизод синкопе неустановленной причины; 3) выраженную гипертрофию стенок левого желудочка (толщина стенки ≥ 30 мм); 4) непостоянную желудочковую тахикардию по данным 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ; 5) снижение артериального давления при пробе с физической нагрузкой; 6) прерванный эпизод остановки сердца (фибрилляция желудочков) или постоянную мономорфную желудочковую тахикардию. Вероятными факторами риска являются: фибрилляция предсердий, ишемия миокарда, обструкция выходного тракта левого желудочка, интенсивное физическое напряжение, генетическая мутация высокого риска [8—10]. В настоящее время продолжается поиск новых неинвазивных факторов риска внезапной сердечной смерти. Среди них большой интерес представляют маркеры электрической нестабильности миокарда.

Клиническое течение гипертрофической кардиомиопатии крайне вариабельно. Заболевание относится к наиболее коварной форме кардиомиопатий в связи с тем, что длительно может протекать бессимптомно, и внезапная смерть может стать первым и единственным проявлением. По данным длительного наблюдения за больными с бессимптомным течением заболевания, средний ежегодный коэффициент смертности составляет 1,4% [6].

Синкопальные состояния могут быть единственным клиническим проявлением гипертрофической кардиомиопатии, они регистрируются у 26—35% больных, могут быть как повторяющимися, так и единичными в течение всей жизни [3, 11]. Причины синкопальных состояний у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией гетерогенны. Выделяют три основных патофизиологических механизма их возникновения: развитие синдрома малого выброса вследствие резкого снижения сердечного и минутного объема кровообращения на фоне резко-

го возрастания степени обструкции выходного тракта левого желудочка [11, 12], возникновение жизнеугрожаемых нарушений сердечного ритма — тахиформы (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия [13, 14]; асистолия на фоне синдрома слабости синусового узла, полной атриовентрикулярной блокады) [15, 16]. Также возможен вазовагальный генез обмороков за счет нарушения нервной регуляции работы сердца: прогрессирующее снижение симпатической и нарастание парасимпатической активности при извращенной чувствительности сердца и сосудов к вегетативным стимулам [17]. Анализ причин возникновения синкопальных состояний показывает, что у взрослых пациентов с гипертрофической кардиомиопатией не исключается возможность влияния сопутствующей патологии, таких заболеваний как эпилепсия и сахарный диабет [12].

Синкопальные состояния, исключая вазовагальные, служат независимым предиктором возникновения внезапной сердечной смерти, особенно у молодых пациентов [11, 18—20]. Ежегодный коэффициент смертности у детей с синкопальными состояниями наиболее высок и составляет 3,2%. Имплантация кардиовертера дефибрилятора является первой линией профилактики внезапной сердечной смерти, даже в случаях, когда не исключается другой механизм обмороков [8].

Вместе с тем до настоящего времени недостаточно освещены особенности морфологических и клинических изменений у детей с гипертрофической кардиомиопатией и синкопальными состояниями, отсутствуют данные о маркерах электрической нестабильности миокарда, что явилось предметом настоящего исследования.

Цель исследования: выявить клинические особенности, оценить частоту и характер нарушений сердечного ритма и проводимости, параметры электрической нестабильности миокарда у детей с гипертрофической кардиомиопатией и синкопальными состояниями для разработки тактики ведения и профилактики внезапной сердечной смерти.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 70 детей (52 мальчика и 18 девочек) в возрасте от 7 до 17 лет с гипертрофической кардиомиопатией. Критериями включения были возраст моложе 18 лет, эхокардиографическое подтверждение гипертрофии левого желудочка в виде увеличения толщины межжелудочковой перегородки и/или задней стенки левого желудочка более 2 Z-score по сравнению с нормативными значениями в зависимости от площади поверхности тела [21]. Асимметричная форма гипертрофии миокарда диагностировалась при величине отношения $T_{\text{мжп}}/T_{\text{зслж}}$ (толщина межже-

¹ American College of Cardiology/European society of cardiology.

лулочковой перегородки и задней стенки левого желудочка) более 1,5. Критериями исключения были вторичные формы заболевания, протекающие с гипертрофией миокарда. Средний возраст детей составил 13 (7—17) лет.

Всем пациентам проводились стандартная ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 ч с помощью системы MARS-8.0, (США) в 12 модифицированных грудных отведениях. Рассчитывались параметры турбулентности ритма сердца Tonset (начало турбулентности) и Tslope (наклон турбулентности) по описанной ранее методике [22, 23]. Выполнялась проба с дозированной физической нагрузкой: Тредмил-тест с непрерывно возрастающей физической нагрузкой (по протоколу Bruce). Статистическая обработка проведена с помощью программы Exell 7.0 с использованием пакета программ STATISTICA 8.0 (StatSoft., Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Синкопальные состояния отмечались у 11 (8 мальчиков и 3 девочки) из 70 детей с гипертрофической кардиомиопатией, еще у 5 детей выявлялись пресинкопальные состояния. Среди обследованных в подгруппе как с синкопальными состояниями, так и без синкопальных состояний преобладали мальчики. Средний возраст детей с синкопальными состояниями на момент включения в исследуемую группу составил $15,1 \pm 2,3$ года, минимальный возраст 11 лет, максимальный — 17 лет. Средний возраст возникновения впервые синкопальных состояний был 12 ± 3 года; самый ранний возраст возникновения синкопальных состояний — 7 лет, максимальный — 15 лет. Число синкопальных состояний у детей варьировало от 1 до 7 (в среднем 2) [1, 3]. Отягощенность наследственного анамнеза по синкопальным состояниям была выявлена у 3 детей ($q=0,27$), из них у 2 ($q=0,18$) отмечались летальные исходы у родственников 1-й степени родства.

Проведен анализ триггерных факторов синкопальных состояний. Уточнение пусковых факторов важно для определения генеза обморока. Синкопальные состояния, развивающиеся на фоне нагрузки, сопровождаемые ощущениями сердцебиения или боли в грудной клетке, обычно имеют кардиогенный механизм, связанный с нарушением сердечного ритма, или обусловлены обструкцией выходного тракта левого желудочка [8, 12]. Резкое увеличение обструкции левого желудочка и, соответственно, развитие синдрома малого выброса более характерно для повторяющихся обмороков в ситуациях интенсивной физической нагрузки, например, при быстром подъеме на лестницу или при сильном статическом напряжении [24]. При внезапном возникновении обморока в состоянии покоя или минимального на-

пряжения необходимо исключать желудочковую аритмию [5, 25]. Вместе с тем, если обморок возникает при длительном ортостазе, в душном помещении, сопровождается яркой вегетативной окраской, тошнотой, рвотой, гипергидрозом, не исключен нейромедиаторный механизм [26].

В обследуемой нами группе у большинства детей синкопальные состояния возникали в покое и провоцировались психоэмоциональным напряжением, в ряде случаев связанным с медицинскими манипуляциями (5 больных), или длительным ортостазом в сочетании с душным помещением (5 больных). У 3 пациентов обморочные состояния возникали на фоне физической нагрузки ($q=0,27$). Данному фактору мы придавали особое значение, учитывая возможность аритмогенного происхождения обморока. В некоторых случаях синкопальные состояния развивались при воздействии нескольких триггерных факторов.

В $1/3$ случаев ($n=4$, $q=0,36$) синкопальные состояния возникали внезапно, 3 пациента ($q=0,27$) испытывали ощущение сердцебиения перед синкопальным состоянием, что указывало на возможный аритмогенный механизм, из них у 2 детей сердцебиение сопровождалось головокружением. У $2/3$ пациентов ($n=7$, $q=0,64$) развитие обморока было постепенным, сопровождалось аурой с яркими вегетативными симптомами в виде головокружения, выраженной слабости, тошноты, снижения слуха, потемнения в глазах. У большинства детей при синкопальных состояниях наблюдалась бледность кожных покровов без цианоза; у 1 ребенка возникло непроизвольное мочеиспускание. Снижение артериального давления зарегистрировано у 4 пациентов. Длительность синкопальных состояний варьировала от 10 до 60 с, восстановление сознания происходило самостоятельно (в отдельных случаях после обрызгивания холодной водой и похлопывания по щекам). После синкопа большинство детей ощущало слабость, тошноту, головокружение.

При анализе структурно-функциональных особенностей гипертрофической кардиомиопатии в подгруппе детей с синкопальными состояниями достоверно чаще была диагностирована обструктивная форма заболевания — у 10 (62,5%) из 16 больных по сравнению с подгруппой без синкопальных состояний — у 22 (33%) из 54; ОР (относительный риск) составил 1,3 ($p<0,04$; чувствительность признака — 66%, специфичность — 63%). Степень обструкции варьировала от 1 до 3, градиент обструкции в выходном тракте левого желудочка более 60 мм рт.ст. отмечен в 3 наблюдениях, из них в двух случаях отмечалась высокая частота пресинкопальных состояний (максимально до 2—3 раз в неделю), сопровождающихся жалобами на ощущение сердцебиения. Асимметричная форма гипертрофической кардиомиопатии достоверно чаще встречалась в подгруппе

детей с синкопами (ОР — 1,37; чувствительность — 59%; специфичность — 75%; $p=0,02$).

При сравнительном анализе морфометрических параметров доплерэхокардиографии (максимальная толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка, конечный диастолический размер левого желудочка, градиент обструкции в выходном тракте левого желудочка, фракция выброса) в подгруппах детей с синкопальными состояниями и без таковых достоверных различий не выявлено (табл. 1). Вместе с тем отмечена тенденция к увеличению диаметра левого предсердия в подгруппе детей с синкопальными состояниями.

Учитывая возможный аритмогенный характер синкопальных состояний, большое внимание уделялось оценке нарушений сердечного ритма и проводимости по данным холтеровского мониторирования. При сравнительном анализе среднесуточных, дневных и ночных значений частоты сердечных сокращений у детей с синкопальными состояниями и без таковых достоверных различий не выявлено (средняя частота сердечных сокращений за сутки $75,7 \pm 8,9$ в минуту против $77,7 \pm 12,6$ в минуту; $p=0,69$). Вместе с тем при индивидуальном анализе средней суточной частоты сердечных сокращений в подгруппе детей с синкопальными и пресинкопальными состояниями преобладала брадикардия, выявленная у 7 из 16 пациентов ($q=0,64$), тахикардия встречалась реже — в 2 случаях ($q=0,18$). Доминирование брадикардии у детей с обмороками особенно важно в связи с данными, полученными в исследовании Т. Kawasaki, в котором оце-

нивалась прогностическая значимость показателей холтеровского мониторирования для определения неблагоприятного прогноза течения заболевания. В ходе длительного (10-летнего) наблюдения за пациентами с гипертрофической кардиомиопатией установлено, что из всех параметров холтеровского мониторирования именно брадикардия ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом заболевания [27].

При анализе частоты встречаемости нарушений сердечного ритма и проводимости в подгруппах пациентов (табл. 2) была выявлена достоверно более высокая частота наджелудочковой экстрасистолии и неустойчивой желудочковой тахикардии в подгруппе с синкопальными состояниями — RR составил 8,08, доверительный интервал 95%, чувствительность показателя ($p=0,0001$) — 97%, специфичность — 43%, отрицательная предсказательная ценность — 0,9.

Вместе с тем у 3 из 11 детей с синкопальными состояниями была выявлена выраженная брадикардия с паузами сердечного ритма более 2 с, обусловленная в одном случае атриовентрикулярной блокадой 2-й степени, а в двух случаях — синдромом слабости синусового узла. Тахизависимые нарушения сердечного ритма в виде неустойчивой желудочковой тахикардии по данным холтеровского мониторирования отмечены у 2 пациентов.

Проводился дальнейший поиск предикторов скрытых нарушений сердечного ритма у детей с синкопальными состояниями, относящихся к группе риска по возникновению внезапной сердечной смерти. Диагностика скрытых нарушений сердечного ритма с помощью электрофизиологического исследова-

Таблица 1. Данные доплерэхокардиографического обследования у детей с гипертрофической кардиомиопатией в зависимости от наличия пре- и синкопальных состояний

Параметры эхокардиограммы	Статистический параметр	Пре- и синкопы+ ($n=16$)	Синкопы- ($n=54$)	P
ТМЖП ЛЖ ср/3, мм	Mean±SD Median [Q1;Q2]	$24,8 \pm 10,8$ 26,5 [16;33]	$24,4 \pm 9,1$ 25,5 [16,3;30,5]	0,87
ТЗСЛЖ ср/3, мм	Mean±SD Median [Q1;Q2]	$13,4 \pm 5,2$ 12,8 [9,8;16,3]	$13,1 \pm 5,1$ 12 [10;15]	0,79
КДР ЛЖ, мм	Mean±SD Median [Q1;Q2]	$40,7 \pm 6,2$ 39,9 [36,5;45,9]	$38,4 \pm 8,8$ 41 [30;44]	0,38
ЛП, мм	Mean±SD Median [Q1;Q2]	$34,8 \pm 6,4$ 32 [31,3;35,5]	$30 \pm 6,3$ 30 [24,5;34]	0,09
ФВ, %	Mean±SD Median [Q1;Q2]	$77,8 \pm 9,7$ 80 [70;84,5]	$75,5 \pm 10,3$ 76,5 [68;84,5]	0,8
Гр. ВТЛЖ, мм рт.ст.	Mean±SD Median [Q1;Q2]	$22,4 \pm 9,6$ 12 [4;13,5]	$38,6 \pm 8,4$ 20 [8;67]	0,35

Примечание. ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ЛЖ — левый желудочек; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; ср/3 — средняя треть; КДР — конечный диастолический диаметр; ЛП — левое предсердие; ФВ — фракция выброса; Гр. ВТЛЖ — градиент давления выходного тракта левого желудочка.

Таблица 2. Частота встречаемости нарушения сердечного ритма и проводимости в подгруппе детей с синкопальными состояниями и без таковых (%)

Варианты нарушений ритма и проводимости	Синкопы+ (n=11)	Синкопы– (n=49)	p
ЖЭС	64	41	0,19
НЖЭС	91	27	0,0001
НЖТ	18	2	0,08
Феномен WPW	9	10	1,0
НУЖТ	18	0	0,05
НБЛНПГ	9	2	0,33
БПВЛНПГ	9	4	1,0
БЗВЛНПГ	9	4,1	0,46
ПБЛНПГ	0	0	—
Бифасцикулярное нарушение проведения	9	0	0,18
Паузы СР>2 с	27	0	0,34
АВБ 1-й степени	18	8,2	0,3
АВБ 2—3-й степени	9	4,1	0,46
Остановка синусового узла	18	2	0,08

Примечание. НЖТ — наджелудочковая тахикардия; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия; феномен WPW — феномен Вольфа—Паркинсона—Уайта; НУЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия; НБЛНПГ — неполная блокада левой ножки пучка Гиса; БПВЛНПГ — блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса; БЗВЛНПГ — блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса; ПБЛНПГ — полная блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса; СР — сердечный ритм; АВБ — атриоventрикулярная блокада.

ния наиболее точно позволяет выявлять жизнеугрожаемые нарушения. Ограничениями широкого использования указанных исследований являются инвазивность и относительно высокая стоимость, что затрудняет их применение для идентификации лиц с высоким риском внезапной сердечной смерти. В связи с этим активно применяются неинвазивные методы выявления пациентов с высоким риском возникновения жизнеугрожающих аритмий [28].

Морфологические особенности гипертрофической кардиомиопатии в виде фиброза и участков дезорганизации миокарда создают условия для возникновения электрической нестабильности миокарда [29]. В последние годы в качестве критериев электрической нестабильности миокарда предлагают также использовать новые маркеры: временную адаптацию интервала Q—T к частоте сердечного ритма и турбулентность ритма сердца [22, 28]. Определение показателей турбулентности ритма сердца предложено в качестве нового метода оценки степени риска внезапной смерти у больных с инфарктом миокарда [30]. Турбулентность сердечного ритма является физиологической двухфазной реакцией синусового узла с барорефлекторным механизмом системной автономной регуляции, приводящим к быстрой компенсации гемодинамических изменений, вызванных желудочковыми экстрасистолами. При нарушенном автономном контроле ритма сердца эта реакция ослаблена или полностью отсутствует. Вычисляются два основных параметра турбулентности: начало турбу-

лентности — учащение синусового ритма вслед за желудочковой экстрасистолией (HRT0 — turbulence onset) и наклон турбулентности (HRS — turbulence slope) — интенсивность замедления синусового ритма, следующего за его учащением. За патологические значения турбулентности ритма сердца принимают положительные значения показателя начала турбулентности (HRT0) и показатель наклона турбулентности (HRS) менее 2,5 мс/RR [22].

Критериям включения в анализ турбулентности ритма сердца в подгруппе детей с синкопальными состояниями удовлетворяли 7 пациентов, в подгруппе детей без синкопальных состояний — 17. Средние значения показателя HRT0 в подгруппе с синкопальными состояниями составили 0,03 [— 2,01; 4,41], в подгруппе детей без синкопальных состояний — 3,5 [— 5,31; — 2,15], различия между значениями достоверны ($p=0,02$). Патологические значения показателя HRT0 более 0% в подгруппе детей с синкопальными состояниями выявлены у 3 пациентов ($q=0,43$), в подгруппе детей без таковых — у 2 пациентов ($q=0,12$).

Средние значения показателя HRS в подгруппе с синкопальными состояниями составили 4,64 [2,3; 8,85], в подгруппе без таковых — 9,37 [5,3; 10,6]. Ни в одном случае показатели HRS не были менее 2,5 мс/RR, принятым за патологическое значение у взрослых пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Вместе с тем в настоящее время для детей и подростков в качестве маркера неблагоприятного прогноза предложено бо-

более мягкое значение этого показателя, а именно менее 6 мс/ RR [31, 32]. Патологические значения HRS менее 6 мс/ RR выявлены у 1 пациента ($q=0,14$) в подгруппе с синкопальными состояниями и у 2 пациентов ($q=0,12$) в подгруппе без таковых.

Еще одним неинвазивным критерием риска возникновения скрытых нарушений сердечного ритма является оценка адаптации интервала $Q-T$ к частоте сердечных сокращений в течение суток, определяемая в литературе как « QT -динамика». Этот метод основан на построении линейной зависимости (коэффициент линейной регрессии) между продолжительностью электрической систолы желудочков и величиной RR интервала $Q-T$, который отражает степень изменчивости данного интервала при изменении частоты ритма [32]. В настоящее время в практике детской кардиологии разработаны следующие критерии оценки « QT -динамики»: за нормальную (физиологическую) адаптацию интервала $Q-T$ к частоте сердечных сокращений принимают значения $slope\ QT/RR$ в диапазоне 0,13–0,24. Показатель $slope\ QT/RR$, превышающий значения 0,24, трактуется как «гиперадаптация», избыточное укорочение интервала $Q-T$ на фоне тахикардии и удлинение на фоне брадикардии. Значение $slope\ QT/RR$ менее 0,13 трактуется как «гипоадаптация», что отражает недостаточное укорочение интервала $Q-T$ на фоне тахикардии и удлинение на фоне брадикардии [32]. Показатель корреляции (rQT/RR) характеризует силу связи QT и частоты сердечных сокращений, нормальные значения составляют 0,69–0,89. Коэффициент сдвига (intercept QT/RR) является комбинированным показателем, увеличение которого отражает как удлинение абсолютного среднего значения QT , так и реципрокную к частоте сердечных сокращений «гипоадаптацию» интервала $Q-T$; нормальные значения коэффициента составляют 192–282 [32].

Проведенный анализ динамики адаптации интервала $Q-T$ к частоте сердечных сокращений (RR) у детей с гипертрофической кардиомиопатией выявил, что суточный показатель зависимости QT от частоты сердечных сокращений ($slope\ QT/RR$) был достоверно выше у детей с синкопальными состояниями по сравнению с детьми без таковых ($0,337\pm0,03$ и $0,261\pm0,07$ соответственно; $p=0,0002$), что отражает гиперадаптацию интервала $Q-T$ к частоте сердечных сокращений. Коэффициент корреляции rQT/RR также достоверно различался у детей представленных подгрупп: $0,539\pm0,243$ против $0,702\pm0,16$ соответственно ($p=0,038$). Средние значения этого показателя достоверно не различались в подгруппах (254 [220;260,5], против $228,4$ [193;254]; $p=0,39$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Гетерогенность триггеров возникновения обмороков и вариабельность клинической картины требуют

уточнения генеза их развития. Разработана программа обследования детей с синкопальными состояниями. Первый этап обследования включает проведение доплерэхокардиографии, стандартной ЭКГ и суточного холтеровского мониторирования ЭКГ. Выявление экстрасистолы высоких градаций, неустойчивой желудочковой тахикардии позволяет предположить аритмогенный тахизависимый механизм обмороков. Выявление выраженной брадикардии, пауз сердечного ритма более 2 с на фоне атриовентрикулярной блокады 2-й степени или синдрома слабости синусового узла является основанием для диагностики брадиказависимого генеза обморока.

Данные доплерэхокардиографии позволяют выделить в отдельную группу детей с обструкцией выходного тракта левого желудочка. Синкопальные состояния на фоне высокой степени обструкции левого желудочка с градиентов давления более 60 мм рт.ст. дают основание предполагать гемодинамический генез обморока, обусловленный синдромом малого выброса, что является показанием для проведения оперативного лечения — миоэктомии.

Тест с дозированной физической нагрузкой позволяет выявить скрытые нарушения сердечного ритма, увеличение степени обструкции выходного тракта левого желудочка, а также дезадаптивную реакцию артериального давления (резкое снижение). Проведение пробы с дозированной нагрузкой особенно важно в тех случаях, когда физическая нагрузка является триггером возникновения синкопальных состояний. Дезадаптивная реакция артериального давления на физическую нагрузку в настоящее время расценивается как большой фактор риска по внезапной сердечной смерти. У обследованных нами детей подобная реакция не встречалась.

Для выявления электрической нестабильности миокарда целесообразно определение показателей турбулентности ритма сердца и динамики интервала $Q-T$ к частоте сердечных сокращений. При выявлении признаков электрической нестабильности миокарда пациентам рекомендовано проведение инвазивного электрофизиологического обследования.

Учитывая, что психоэмоциональное напряжение также является частым триггером синкопальных состояний, то для выявления скрытых нарушений сердечного ритма необходимо проведение холтеровского мониторирования на фоне медицинских манипуляций (внутривенный забор крови).

При исключении кардиогенного (синдром малого выброса на фоне выраженной обструкции выходного тракта левого желудочка), аритмогенного механизма (отсутствие явных и скрытых нарушений сердечного ритма), на основании клинических особенностей течения обморока (постепенное возникновение обморока с яркой вегетативной окраской, с триггерными факторами в виде душных помещений или ортостаз) пред-

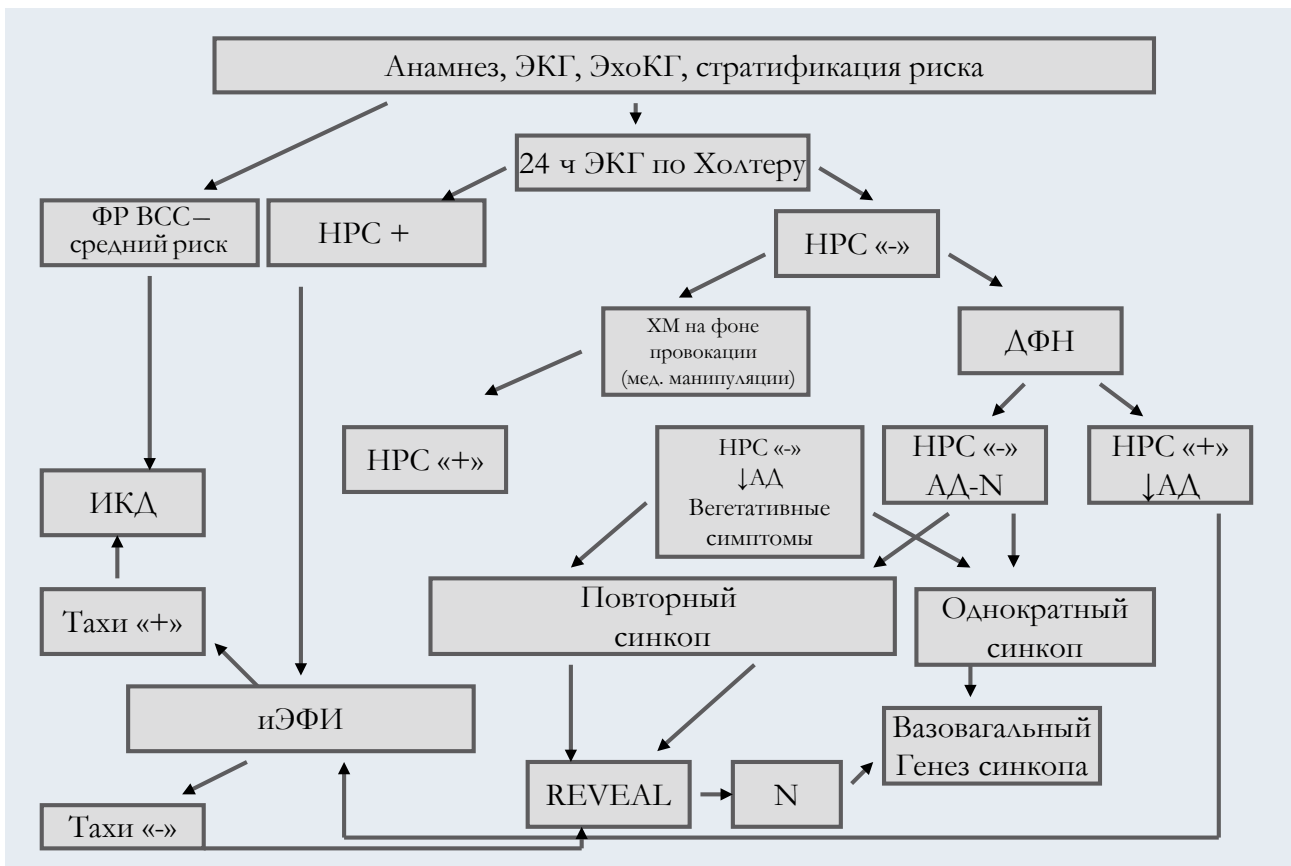


Рисунок. Тактика ведения детей с синкопальными состояниями.

ХМ — холтеровское мониторирование; ΔФН — дозированная физическая нагрузка; иЭФИ — инвазивное электрофизиологическое исследование; Тахи «+» тахикардические нарушения ритма сердца; ФР ВСС — факторы риска внезапной сердечной смерти; НРС — нарушение сердечного ритма; ИКД — имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

полагался вазовагальный генез обморока. Вместе с тем повторные синкопальные состояния даже при низком риске возникновения внезапной сердечной смерти (отсутствие факторов риска) являлись показаниями для имплантации устройства «Reveal», позволяющего уточнить возможные нарушения сердечного ритма во время возникновения обморока [12, 36].

Первичная профилактика внезапной сердечной смерти включает имплантацию кардиовертера дефибриллятора. Показанием для имплантации является средний риск возникновения внезапной сердечной смерти (два и более фактора риска), наличие тахистолических нарушений ритма в сочетании с электрической нестабильностью миокарда. Среди обследованных нами детей кардиовертер-дефибриллятор был имплантирован в 3 случаях. Наличие брадиказисного генеза обморока, обусловленного выраженной брадикардией на фоне синдрома слабости синусового узла, являлось показанием для имплантации электрокардиостимулятора, согласно рекомендациям европейского общества кардиологов [12, 33]. Электрокардиостимулятор был имплантирован двум обследованным детям. Разработанная тактика ведения детей с синкопальными состояниями представлена на рисунке.

ВЫВОДЫ

1. Синкопальные состояния у детей с гипертрофической кардиомиопатией гетерогенны, в большинстве случаев имеют аритмогенный характер и возникают на фоне тахи- (44%) или брадиаритмий (25%), у $\frac{1}{3}$ обследованных вероятен вазовагальный генез.

2. Для детей с синкопальными состояниями характерна асимметричная, обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии с более выраженным ремоделированием миокарда — комбинация гипертрофии левого желудочка с расширением полости левого предсердия.

3. По данным 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ у детей с синкопальными состояниями преобладает брадикардия, в трех случаях с паузами сердечного ритма более 2 с на фоне атриовентрикулярной блокады 2-й степени или синдрома слабости синусового узла; достоверно более часто выявлена наджелудочковая экстрасистолия и неустойчивая желудочковая тахикардия.

4. Для детей с обмороками характерны признаки электрической нестабильности миокарда. Синкопальные состояния ассоциированы с редукцией ранней фазы турбулентности ритма сердца (значение

показателя начала турбулентности более 0%), нарушением адаптации интервала $Q-T$ к частоте сердечных сокращений (slope QT/RR) по типу гиперадаптации.

5. Разработана тактика ведения детей с синкопальными состояниями. План обследования должен включать стандартную ЭКГ, тест с дозированной физической нагрузкой, 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, определение маркеров электрической нестабильности миокарда.

6. Показанием для имплантации является средний риск возникновения внезапной сердечной смерти

(два и более фактора риска), наличие тахисистолических нарушений ритма в сочетании с электрической нестабильностью миокарда. Среди обследованных нами детей в трех случаях имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. Наличие брадиказиса генеза обморока, обусловленного выраженной брадикардией на фоне синдрома слабости синусового узла, является показанием для имплантации электрокардиостимулятора. Повторные эпизоды синкопальных состояний требуют имплантации ревил устройства (петлевой регистратор) для уточнения причины обморока, исключения скрытого аритмогенного механизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu284. www escardio.org/guidelines.
2. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al. ACCF/AHA Guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American college of cardiology foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 124: 213–260.
3. Efthimiadis G., Pagourelas E., Gossios T., Zegkos T. Hypertrophic cardiomyopathy in 2013: Current speculations and future perspectives. World J Cardiol 2014; 6: 2: 26–37.
4. Biagini E., Coccolo F., Ferlito M. et al. Dilated-hypokinetic evolution of hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic implications in pediatric and adult patients. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1543–1550.
5. Maron B., Spirito P., Ackerman M. Prevention of Sudden Cardiac Death With Implantable Cardioverter-Defibrillators in Children and Adolescents With Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 14: 1527–1535.
6. Östman-Smith I. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood and adolescence — strategies to prevent sudden death. Fundam Clin Pharmacol 2010; 24: 637–652.
7. Östman-Smith I., Wettrell G., Keeton B. et al. Age- and gender specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 2008; 29: 1160–1167.
8. Maron B.J. Risk Stratification and Role of Implantable Defibrillators for Prevention of Sudden Death in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ J 2010; 74: 2271–2282.
9. Decker J., Rossano J., Smith O. Risk factors and mode of death in isolated hypertrophic cardiomyopathy in children. Am Coll Cardiol 2009; 54: 3: 250–254.
10. Anastakis A., Theopistou A., Rigopoulos A., Kotsiopolou C. Sudden Cardiac Death: Investigation of the Classical Risk Factors in a Community-Based Hypertrophic Cardiomyopathy Cohort. Hellenic J Cardiol 2013; 54: 281–288.
11. Elliott P.M., Gimeno J.R., Tome M.T. et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 2006; 27: 1933–1941.
12. Moya A., Sutton R., Ammirati F. et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2009; 30: 2631–2671.
13. Olivetto I., Cecchi F., Casey S.A. et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2001; 104: 2517–2524.
14. Bockstall K., Link M. A primer on arrhythmias in patients with hypertrophic Cardiomyopathy. Curr Cardiol Rep 2012; 14: 552–562.
15. Barriales-Villa R., Centurion-Inda R., Fernandez-Fernandez X. et al. Severe cardiac conduction disturbances and pacemaker implantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Rev Esp Cardiol 2010; 63: 985–988.
16. Bahl A., Saikia U., Talwar K. Familial conduction system disease associated with hypertrophic cardiomyopathy. Int J Cardiol 2008; 125: 44–47.
17. Prasad K., Williams L., Campbell R. et al. Episodic syncope in hypertrophic cardiomyopathy: evidence for inappropriate vasodilation. Heart 2008; 94: 1312–1317.
18. Dimitrow P.P., Chojnowska L., Rudzinski T.S. et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors reassessed in a new model of maximalized follow-up. Eur Heart J 2010; 31: 3084–3093.
19. Efthimiadis G.K., Parcharidou D.G., Giannakoulas G. et al. Left ventricular out flow tract obstruction as a risk factor for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2009; 104: 695–699.
20. Gimeno J.R., Tome-Esteban M., Lofiego C. et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 2009; 30: 2599–2605.
21. Pettersen M.D., Wei D., Skeens M.E., Humes R.A. Regression equations for calculation of Z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: An echocardiographic study. J Am Soc Echocardiogr 2008; 21: 8: 922–934.
22. Baur A., Malik M., Schmidt G. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Amer Coll Cardiol 2008; 52: 17: 1353–1365.
23. Макарова В.А., Леонтьева И.В. Турбулентность ритма сердца как маркер электрической нестабильности миокарда. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 4: 64–68. (Makarova V.A., Leontyeva I.V. Heart rate turbulence as a marker of myocardial electrical instability in children with hypertrophic cardiomyopathy. Ros vest perinatol i pediat 2014; 4: 65–68.)
24. Shah J.S., Esteban M.T., Thaman R. et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Heart 2008; 94: 1288–1294.

25. Monserrat L., Elliott P., Gimeno J. Non-Sustained Ventricular Tachycardia in Hypertrophic Cardiomyopathy: An Independent Marker of Sudden Death Risk in Young Patients J Am Coll Cardiol 2003; 42: 5: 873—878.
26. Gilligan D.M., Nihoyannopoulos P., Chan W.L., Oakley C.M. Investigation of a hemodynamic basis for syncope in hypertrophic cardiomyopathy. Use of a head-up tilt test. Circulation 1992; 85: 2140—2148.
27. Kawasaki T., Sakai C., Harimoto K. Holter monitoring and long-term prognosis in hypertrophic Cardiomyopathy. Cardiology 2012; 122: 44—54.
28. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/. Heart rhythm society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death. Circulation 2008; 118: 1497—1518.
29. Shiozak A., Senra T., Arteaga E. Myocardial fibrosis detected by cardiac CT predicts ventricular fibrillation/ventricular tachycardia events in patients with hypertrophic cardiomyopathy J Cardiovasc Comput Tomogr 2013; 7: 3: 173—181.
30. Schmidt G., Malik M., Barthel P. et al. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as predictor of mortality after acute myocardial infarction. Lancet 1999; 353: 130—196.
31. Kowalewski M. Heart rate turbulence in children — age and heart rate relationships. Pediat Res 2007; 62: 6: 710—714.
32. Комолятова В.Н. Характеристика проаритмогенных маркеров электрической нестабильности миокарда у детей и подростков: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М 2009; 22. (Komolyatova V.N. Feature proarrhythmogenic markers myocardial electrical instability in children and adolescents: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2009; 22.)
33. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G. et al. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J 2013; 34: 2281—2329.

Поступила 24.08.14

Синдром удлинённого интервала $Q-T$ с синкопальными состояниями

Д.И. Садыкова, Н.Н. Фирсова, Ю.М. Чиликина, Ж.А. Абдуллина

Казанская государственная медицинская академия; Детская республиканская клиническая больница, Казань

The long $Q-T$ syndrome with syncope

D.I. Sadykova, N.N. Firsova, Yu.M. Chilikina, Zh.A. Abdullina

Kazan State Medical University; Republican Children's Clinical Hospital, Kazan

Диагностика и терапия синкопальных состояний у детей — актуальная проблема здравоохранения. Представлено клиническое наблюдение пациента с удлинением интервала $Q-T$; дано описание клинической картины, диагностики и лечения. Показано, что современные подходы с использованием β -блокаторов в комплексе с кардиотрофической терапией улучшают прогноз течения заболевания и открывают новые перспективы лечения таких больных.

Ключевые слова: дети, синкопальные состояния, удлинение интервала $Q-T$.

The diagnosis and therapy of syncope in children are an urgent health problem. The paper describes a clinical case of long $Q-T$ interval and its clinical picture, diagnosis, and treatment. Current approaches using β -blockers in combination with cardiotrophic therapy are shown to improve the prognosis of the disease and to open new vistas for the treatment of these patients.

Key words: children, syncope, $Q-T$ interval prolongation.

Врожденный синдром удлинённого интервала $Q-T$ является первичным электрическим заболеванием сердца и может быть причиной значительного количества случаев внезапной смерти в молодом возрасте [1]. В 2007 г. был проведен популяционный ЭКГ-скрининг новорожденных с последующим генетическим анализом. Благодаря этому исследованию удалось впервые установить, что распространенность синдрома удлинённого интервала $Q-T$ составляет 1 на 2500—3000 новорожденных [2]. Показано, что от 5 до 10% детей, умерших от синдрома внезапной детской смерти, имеют мутации в генах натриевых или калиевых каналов сердца, которые приводят к синдрому удлинённого интервала $Q-T$ [3]. На данный момент известно несколько генотипов врожденного синдрома удлинённого $Q-T$. Все они связаны с мутациями генов, кодирующих структурные единицы мембранных каналов кардиомиоцитов [4].

Предикторами увеличения длительности интервала $Q-T$ могут быть женский пол, назначение удлиняющих интервал $Q-T$ лекарственных препаратов, гипокалиемия, гипокальциемия, гипергликемия,

высокий уровень креатинина, гипотиреоз и инсульт в анамнезе [5]. В качестве примера представим описание клинического случая удлинения интервала $Q-T$ у пациентки.

Больная Б., 2005 г. рождения, наблюдается в кардиологическом отделении Детской республиканской клинической больницы с 2011 г. Поступила с жалобами на синкопальные состояния, которые прослеживаются с возраста 1,5 лет и развиваются на фоне физической нагрузки — бег, плавание, прыжки на батуте и др. (в 4, 6, 7, 8 лет). Приступы протекали без «ауры», без судорог и непроизвольного мочеиспускания. Дважды оказывались реанимационные мероприятия (искусственное дыхание). После прихода в сознание длительно сохранялась слабость, головокружение.

Впервые обратились к детскому кардиологу в 2011 г. При обследовании выявили удлинение интервала $Q-T$. С этого времени был назначен для постоянного приема атенолол в дозе 6 мг 2 раза в день (0,41 мг/кг в сутки). Пациентка неоднократно находилась на стационарном лечении в кардиологическом отделении Детской республиканской клинической больницы Республики Татарстан. Также девочка обследовалась в Детском центре нарушений сердечного ритма Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Ребенок от первой беременности, первых родов на сроке 40 нед. Беременность у матери протекала на фоне миомы матки. При генеалогическом обследовании синкопальных состояний и случаев внезапной смерти в семье не выявлено. Однако при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ матери (2013 г.) зарегистрировано удлинение интервала $Q-T$

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:66–69

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., доц. каф. госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии
Чиликина Юлия Михайловна — заочный асп. той же каф.
420012 Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49
Фирсова Наталья Николаевна — зав. кардиологическим отделением Детской республиканской клинической больницы
Абдуллина Жанна Александровна — врач того же отделения
420138 Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, д. 140

в течение 84% времени записи из доступных для анализа 42%. По данным автоматического анализа максимальный интервал Q—T составил 537 мс, минимальный — 490 мс, максимальный QTc — 556 мс, дисперсия — 54 мс. У отца патология не обнаружена.

Для уточнения диагноза и коррекции терапии больная в сентябре 2012 г. была направлена в Детский центр нарушений сердечного ритма МНИИ педиатрии и детской хирургии. При поступлении состояние оценивалось как средней тяжести по основному заболеванию. Самочувствие удовлетворительное. Физическое развитие соответствовало возрасту. Кожные покровы обычной окраски. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 16 в минуту. Границы сердца перкуторно не расширены. При аускультации тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 75 в минуту, артериальное давление 110/70 мм рт.ст. Печень не увеличена. Периферических отеков не было.

Клинический анализ крови и мочи без патологии. В биохимическом анализе крови показатели — Na, K, Ca общий и ионизированный, общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин, фосфор, мочевины, билирубин общий, холестерин, триглицериды, гамма-глутамилтранспептидаза, трансаминазы, амилаза, креатинфосфокиназа, щелочная фосфатаза, антистрептолизин-О, С-реактивный белок, липопротеиды низкой и высокой плотности, коэффициент атерогенности, железо, трансферрин, белковые фракции — в пределах нормы. В иммунограмме без изменений. По данным исследования гормонов щитовидной железы, была повышена фракция T₃ свободный — 4,62 пг/мл (норма 2,5—3,9 пг/дл).

При анализе эхокардиографии было выявлено открытое овальное окно 3—4 мм с незначительным левоправым сбросом, без признаков объемной перегрузки правых камер сердца, незначительный

пролапс трикуспидального клапана с регургитацией 1/1,5+. Расчетное систолическое давление в полости правого желудочка 30 мм рт.ст. Глобальная систолическая и диастолическая функции миокарда не нарушены. Размеры полостей сердца в норме.

На исходной ЭКГ: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 65 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца, PQ=120 мс, QRS=70 мс, QT=440 мс, QTc=504 мс. В ортостазе отмечался синусовый ритм 104 в минуту, QT=400 мс, QTc=529 мс.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ выявлен циркадный индекс 120%. Регистрировался синусовый ритм в течение времени наблюдения с частотой сердечных сокращений от 70 до 122 в минуту. Основной уровень функционирования синусового узла в норме, функция разброса снижена, функция концентрации ритма сердца усилена. Отмечалось снижение парасимпатических влияний на ритм сердца. Для подбора дозы атенолола больной несколько раз проводили указанное исследование (см. таблицу). Учитывая наличие синкопальных состояний, показатели QT, превышающих 500 мс, доза препарата была увеличена до 1,15 мг/кг в сутки.

На основании данных обследования больной был поставлен диагноз: первичный синдром удлиненного интервала Q—T (предположительно 1-й вариант), синкопальная форма. Открытое овальное окно 3—4 мм с незначительным левоправым сбросом, без признаков объемной перегрузки правых камер сердца. Фокальные изменения щитовидной железы, эутиреоз. Пациентке было рекомендовано продолжить прием атенолола с увеличением дозы до 1,15 мг/кг в сутки.

В феврале 2013 г. больная поступила в отделение повторно. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений от 64 до 107 в ми-

Таблица. Показатели холтеровского мониторирования ЭКГ в динамике в зависимости от дозы атенолола

Показатель	Дата проведения/доза атенолола в сутки			
	10.06.12/0,41 мг/кг	14.06.12/0,86 мг/кг	19.02.13/1,1 мг/кг	09.13/1,3 мг/кг
ЧСС днем средняя в минуту	99	95	89	90
ЧСС ночью средняя в минуту	82	82	76	77
ЧСС за сутки средняя в минуту	90	90	80	84
Циркадный индекс, %	120	115	117	116
Минимальная ЧСС в минуту	70	73	64	67
Максимальная ЧСС в минуту	122	112	107	114
QT при минимальной ЧСС, мс	463	420	451	471
QTc при минимальной ЧСС, мс	500	463	466	498
QT при максимальной ЧСС, мс	342	362	350	374
QTc при максимальной ЧСС, мс	488	495	467	516

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений.

нуту, циркадный индекс 117%, основной уровень функционирования синусового узла в норме (тенденция к брадикардии), функция разброса снижена, функция концентрации ритма усилена. Отмечался нормальный уровень парасимпатических влияний на ритм сердца. В дневное время выявлена незначительная синусовая брадикардия, в ночное время частота сердечных сокращений оставалась в пределах нормальных значений, паузы ритма за счет синусовой аритмии до 1202 мс. Продолжительность интервала $Q-T$ составляла: $QT=451$ мс, $QTc=466$ мс, при минимальной частоте сердечных сокращений 64 в минуту; $QT=350$ мс, $QTc=467$ мс, при максимальной частоте сердечных сокращений 107 в минуту; при автоматическом анализе — максимальная продолжительность интервала $QT=467$ мс, минимальный $QTc=471$ мс, максимальный $QTc=510$ мс, дисперсия $QT=16$ мс. Отмечалось превышение QT более 450 мс в течение 68% записи (из доступных для анализа 69%). При холтеровском мониторировании ЭКГ по сравнению с 2012 г. выявлена положительная динамика в виде уменьшения длительности максимального QT и QTc интервалов, а также времени превышения QTc более 450 мс. В результате чего было принято решение продолжить терапию в прежнем объеме.

При проведении тредмил-теста отмечена нормальная работоспособность (1,2 Вт/кг), ответ частоты сердечных сокращений на нагрузку был снижен (прирост 37% от исходного — нормотонический ответ на нагрузку). Причиной прекращения теста явилась усталость. Во время претеста отмечено нарушение реполяризации. При нагрузке — отрицательная динамика реполяризации. Интервалы исходные: QT (79—82 удара в минуту) — 404—407 мс; QTc — 467—471 мс. На максимальной нагрузке QT (112 ударов в минуту) — 397—400 мс; QTc — 542—546 мс.

По данным поверхностного картирования выявлен синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 91 в минуту, QT 412 мс, QTc 506 мс, увеличение площади отрицательного экстремума на 50—60 мс, нарушение реполяризации в проекции межжелудочковой перегородки, верхушки, передней стенки правого желудочка, задней стенки. Таким образом, распределение потенциалов позволило предположить 1-й вариант синдрома удлиненного интервала $Q-T$.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), динамических изменений не выявлено. По результатам ультразвукового исследования объем щитовидной железы — 3,0 см³, фокальные изменения правой доли. Эндокринологом был поставлен диагноз: фокальные изменения щитовидной железы, эутиреоз.

При проведении электроэнцефалографии отмечена умеренно дезорганизованная корковая ритмика с частотой альфа-ритма 10 Гц (норма), с включением неспецифических острых потенциалов в затылочных отделах мозга, увеличивающихся на гипервентиля-

цию, умеренная дисфункция стволовых и подкорковых структур мозга с формированием неспецифической пароксизмальной активности. Очаговых изменений, эпизодов не отмечено.

В мае 2013 г. у ребенка вновь отмечалось кратковременное синкопальное состояние во время физической нагрузки. В сознание девочка пришла после тактильной стимуляции, без судорог и непроизвольного мочеиспускания. Ребенок был обследован по месту жительства в Детской городской больнице Нижнекамска. При проведении ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов выявлена аномалия вхождения левой позвоночной артерии в сегменте C5—C6, гемодинамически значимая S-образная извитость левой позвоночной артерии в сегменте C1, деформация обеих позвоночных артерий в сегменте C4—C5, нарушение венозного оттока по позвоночным и яремным венам. Было решено увеличить дозу атенолола до 1,3 мг/сут.

В сентябре 2013 г. больная вновь поступила в отделение для оценки состояния в динамике. Состояние больной удовлетворительное. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ частота сердечных сокращений средняя днем 90 в минуту, максимальная — 107 в минуту; частота сердечных сокращений средняя ночная 77 в минуту, минимальная 64 в минуту; частота сердечных сокращений средняя суточная 84 в минуту. Циркадный индекс 116 в минуту. Продолжительность интервала $QT=471$ мс, $QTc=498$ мс при минимальной частоте сердечных сокращений 67 в минуту; $QT=374$ мс, $QTc=516$ мс при максимальной частоте сердечных сокращений 114 в минуту. По данным автоматического анализа $Q-T$ интервала: максимальная продолжительность интервала $Q-T=471$ мс, минимальный $QTc=412$ мс, максимальный $QTc=541$ мс, дисперсия $QT=23$ мс, превышение QTc интервала более 450 мс в течение 80% времени записи (из доступных для анализа 69%).

Проведена ЭхоКГ. Митральный клапан: фиброзное кольцо не изменено. Створки тонкие, пролабируют незначительно, хорды удлинены. Регургитация 1+. Аорта: основание не изменено. Аортальный клапан трехстворчатый. Створки не изменены. Фиброзное кольцо 1,3 см, диаметр восходящей 1,7 см. Скорость выводного тракта левого желудочка 1,46 м/с. Регургитации нет. Дуга и перешеек не изменены. Скорость нисходящей аорты 1,66 м/с. Трикуспидальный клапан: фиброзное кольцо не изменено. Створки тонкие, пролабирование, хорды удлинены. Регургитация 1+. PGs правый желудочек/правое предсердие 25 мм рт.ст. Легочная артерия: фиброзное кольцо 2,2 см, створки клапана не изменены, скорость в легочной артерии 0,9 м/с. Регургитация физиологическая (1+). Кровоток ламинарный. Правое предсердие не расширено. Левое предсердие не расширено, М-режим 2,5 см. Правый желудочек расширен за счет выводного отдела. Ко-

нечный диастолический диаметр правого желудочка 1,3 см. Диаметр приточного отдела правого желудочка 3,1 см. Диаметр выводного отдела правого желудочка 2,7 см. Систолическая функция не изменена. Диастолическая функция не изменена. Левый желудочек не изменен. Конечный диастолический диаметр левого желудочка 4,1—4,2 см, фракция выброса (по Тейнхольцу) 74%, фракция укорочения 43%. Частота сердечных сокращений 84 в минуту. Глобальная систолическая функция не изменена. Диастолическая функция не изменена. Межпредсердная перегородка: открытое овальное окно 3,6 мм, незначительный левоправый сброс. Межжелудочковая перегородка: интактна, толщина 0,5 см. Характер движения — нормокинез. Задняя стенка левого желудочка: толщина 0,5 см. Характер движения — нормокинез. Легочные вены: норма. Полые вены: норма. Выпота в полости перикарда нет. Заключение: открытое овальное окно 3,6 мм с незначительным левоправым сбросом без признаков объемной перегрузки правых камер сердца. Незначительные пролапсы митрального и трикуспидального клапанов с регургитацией +1. Расширение правого желудочка за счет выводного отдела. Размеры полостей сердца в норме. Глобальная систолическая и диастолическая функции миокарда не нарушены. Расчетное систолическое давление в правом желудочке 30 мм рт.ст.

По данным реоэнцефалографии отмечается избыточное кровенаполнение мозга в каротидном бассейне с двух сторон и вертебро-базилярном бассейне слева, на фоне повышенного периферического сосудистого сопротивления в каротидном бассейне слева.

На рентгенограмме шейного отдела позвоночника в боковой проекции шейный лордоз выпрямлен. Зубовидный отросток: нечетко визуализируется его верхний контур. Сустав Крювелье не расширен. Показатели краниоцервикальных взаимоотношений не нарушены. Смещение тел позвонков C_{III}—C_{VII}. Тела позвонков обычной формы, замыкательные пластины четкие, ровные. Межпозвонковые пространства равномерны. Дугоотростчатые взаимоотношения не нарушены. Форма турецкого седла не изменена. Контур спинки четкие. Заключение: нестабильность сегментов C_{III}—C_{VII}. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки инфильтративные изменения в легких не определялись, имелось умеренное повышение прозрачности легких, легочной рисунок был паракардиально усилен по смешанному типу, корни легких обнажены, структурны, срединная тень не смещена, контуры тени сердца ровные, четкие, синусы не дифференцированы.

В связи с положительной динамикой состояния больной, стабильностью клинических, электрокардиографических и гемодинамических показателей в результате проведения терапии ателололом было принято решение о продолжении лечения в прежнем объеме.

Представленный клинический случай показывает эффективность антиаритмической терапии для лечения больных с синдромом удлиненного интервала Q—T и демонстрирует его позитивное влияние терапии на клинико-гемодинамический и функциональный статус ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goldenberg I., Moss A.J. Long QT-syndrome. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 24: 2291—2300.
2. Rodday A.M., Triedman J.K., Alexander M.E. et al. Electrocardiogram screening for disorders that cause sudden cardiac death in asymptomatic children: a meta-analysis. Pediatrics 2012; 129: 999—1010.
3. Weese-Mayer D.E., Ackerman M.J., Marazita M.L., Berry-Kravis E.M. Sudden infant death syndrome: review of implicated genetic factors. Am J Med Genet A 2007; 143A: 8:771—788.
4. Kannankeril P., Roden D.M., Darbar D. Drug-Induced Long QT Syndrome. Pharmacol Rev 2010; 62: 4:760—781.
5. Pickham D., Helfenbein E., Shinn J. A. et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: Results of the QT in Practice (QTIP) Study. Critical Care Medicine 2012; 2: 40: 394—399.

Поступила 26.06.14

Преходящая полная атриовентрикулярная блокада с приступами Морганьи—Адамса—Стокса у ребенка после протезирования аортального клапана

Д.Р. Сабирова, В.Т. Саидова, Л.М. Миролюбов

Казанская государственная медицинская академия; Детская республиканская клиническая больница, Казань

Transient complete atrioventricular block with Morgagni—Adams—Stokes attacks in a child after aortic valve replacement

D.R. Sabirova, V.T. Saidova, L.M. Mirolyubov

Kazan State Medical Academy; Republican Children's Clinical Hospital, Kazan

Одной из актуальных проблем детской кардиологии становится диагностика и лечение жизнеугрожающих аритмий после хирургической коррекции врожденных пороков сердца. Представлено описание клинической картины, диагностики и терапии пациента с преходящей полной АВ-блокадой после операции на открытом сердце. Затянувшийся приступ Морганьи—Адамса—Стокса является одной из причин внезапной сердечной смерти. Возникновение даже однократных синкопе у пациентов, перенесших операцию по поводу врожденного порока сердца, требует исключения аритмогенной природы приступа для своевременной и адекватной терапии, включающей имплантацию антиаритмических устройств.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, полная АВ-блокада, приступ Морганьи—Адамса—Стокса, электрокардиостимулятор.

The diagnosis and treatment of life-threatening arrhythmias after surgical correction of congenital heart diseases is one the urgent problems in pediatric cardiology. The paper describes the clinical picture, diagnosis, and therapy in a patient with transient complete atrioventricular block after open heart surgery. A protracted Morgagni—Adams—Stokes attack is one of the causes of sudden cardiac death. The occurrence of even single syncopes in patients after surgery for congenital heart disease requires that the arrhythmogenic nature of the attack should be ruled out for the timely and adequate therapy including the implantation of antiarrhythmic devices.

Key words: children, congenital heart diseases, complete atrioventricular block, Morgagni—Adams—Stokes attack, pacemaker.

Распространенность врожденных пороков сердца, по данным разных исследований, колеблется от 4 до 50 на 1000 живорожденных младенцев. Основным методом лечения пороков — хирургический. При анатомической коррекции врожденных пороков сердца хирургическое лечение направлено на восстановление нормальной анатомии сердца и сохранение неповрежденными основных элементов проводящей системы сердца: синусового узла, атриовентрикулярного узла и пучка Гиса.

В последнее десятилетие произошло изменение структуры послеоперационных аритмий. Достижением современной кардиохирургии является уменьшение числа послеоперационных полных атриовентрикулярных блокад, обусловленных необратимым

повреждением проводящей системы сердца и требующих постоянной электрокардиостимуляции.

Полная атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада III степени, полная поперечная блокада сердца) характеризуется полным прекращением проведения импульса от предсердий к желудочкам, в результате чего предсердия и желудочки возбуждаются и сокращаются независимо друг от друга. В большинстве крупных детских кардиохирургических клиник частота случаев полной АВ-блокады после хирургической коррекции врожденного порока сердца составляет в среднем не более 2% [1, 2]. Наиболее часто полная АВ-блокада встречается после хирургической коррекции атриовентрикулярного канала, тетрады Фалло, протезирования клапанов сердца [3]. Причинами данного осложнения служат:

1. Механическое повреждение АВ-соединения во время операции. В этом случае развивается стойкая полная АВ-блокада и пациентам требуется постоянная электрокардиостимуляция.

2. Посттравматический отек в области АВ-соединения, гипоксия миокарда и нарушение его метаболизма. В этих случаях пациентам требуется временная электрокардиостимуляция, так как проведение через АВ-соединение постепенно восстанавливается. По-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:70–73

Адрес для корреспонденции: Сабирова Дина Рашидовна — к.м.н., асс. каф. педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

Миролюбов Леонид Михайлович — д.м.н., проф., зав. каф. детской хирургии с курсом последипломного образования указанного учреждения 420012 Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Саидова Венера Тальгатовна — врач отделения ультразвуковых исследований Детской республиканской клинической больницы

420138 Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, д. 140

казано, что в большинстве случаев послеоперационные полные АВ-блокады являются транзиторными и разрешаются на 8—9-е сутки после операции [1, 2].

Клинически полная АВ-блокада проявляется выраженной брадикардией. В недалеком прошлом развитие полной АВ-блокады приводило к гибели больного в ближайшие дни после операции. В настоящее время при завершении любой операции по хирургической коррекции врожденного порока сердца на область эпикарда предсердия и эпикарда желудочков накладывают два электрода. Основная роль этих электродов — проведение временной электрокардиостимуляции сердца с целью поддержания необходимой частоты сердечных сокращений для обеспечения метаболических нужд пациента [4].

Грозным осложнением полной поперечной блокады является синдром Морганьи—Адамса—Стокса, обусловленный остро наступающей ишемией мозга. Приступ Морганьи—Адамса—Стокса развивается, как правило, внезапно, без предвестников, утрачивается сознание, могут быть судороги, исчезает пульс. Приступ длится недолго: от 10—20 с до 1 мин. Если приступ затягивается, может наступить внезапная смерть. Тяжесть синдрома определяется в основном тремя факторами: а) длительностью асистолической паузы; б) активностью замещающих автоматических центров; в) состоянием мозгового кровообращения больного. Соответственно каждый больной

имеет свой индивидуальный порог начала приступа, но и этот порог изменчив [5]. Представляем клинический случай преходящей полной АВ-блокады с приступами Морганьи—Адамса—Стокса у ребенка после протезирования аортального клапана.

Больной Г., 10 лет, диагноз: врожденная недостаточность аортального клапана III степени; аневризма восходящей аорты.

В отделении кардиохирургии Детской республиканской клинической больницы (ДРКБ) выполнена операция — имплантация искусственного аортального клапана. На операции: аортальный клапан двустворчатый, фиброзно изменен, деформирован. Клапан иссечен, имплантирован дисковый клапан АДМ-23.

Послеоперационный период осложнился полной АВ-блокадой, потребовавшей временной электрокардиостимуляции в течение 6 сут. На 7-е сутки после операции проведение через АВ-соединение восстановилось (на ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм с АВ-блокадой I степени). В стабильном состоянии, без жалоб пациент выписан домой на 27-е сутки после операции. На стандартной ЭКГ стойко сохранялся синусовый ритм с АВ-блокадой I степени, что подтверждено дважды проведенным холтеровским мониторированием ЭКГ. Через 18 дней после выписки мальчик повторно поступил в ДРКБ с жалобами на появившиеся синкопальные состояния (три эпизода за 2 нед).

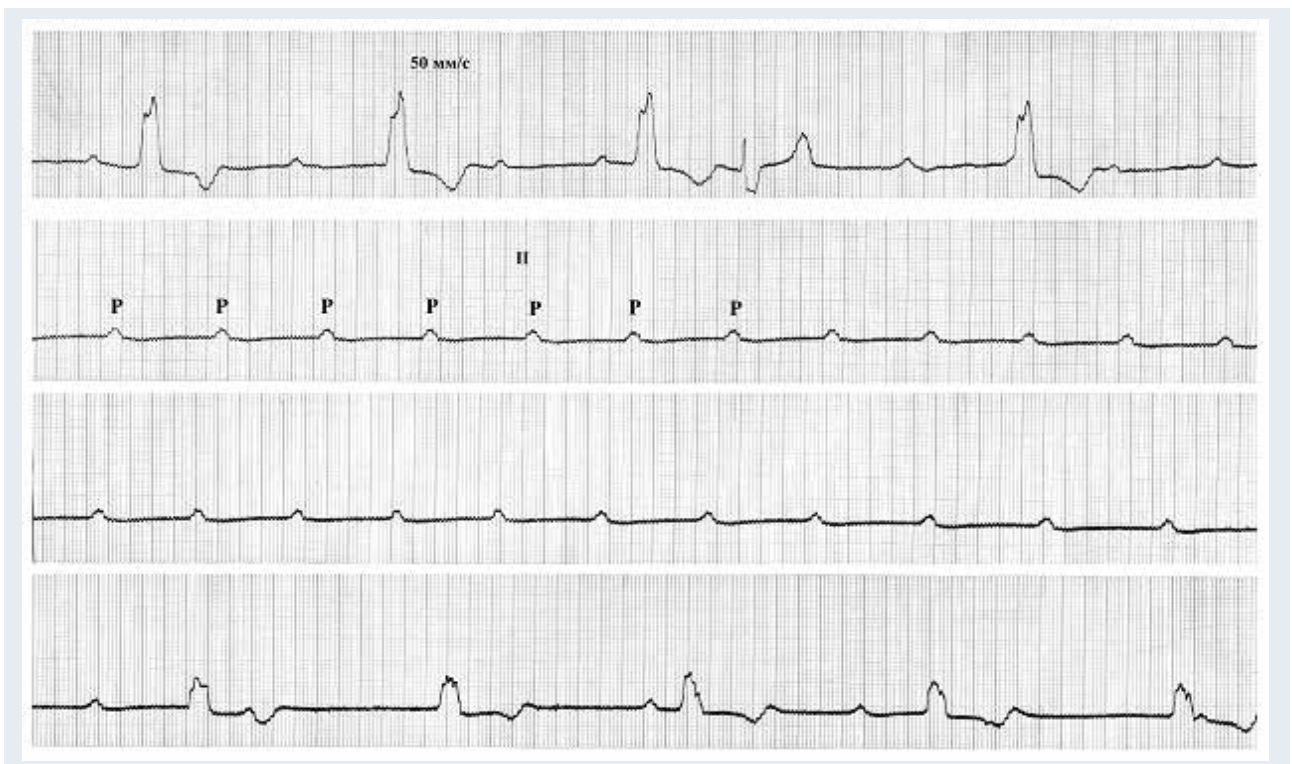


Рис 1. ЭКГ больного Г., 10 лет на фоне синкопального пароксизма в 2 ч ночи.

Регистрируются периоды асистолии длительностью до 12 с, которые чередуются с участками замещающего идиовентрикулярного ритма с частотой сокращения желудочков 50 в минуту.



Рис 2. ЭКГ больного Г., 10 лет. Восстановление АВ-проведения после эпизода синкопального состояния. Синусовый ритм 120 ударов в минуту. АВ-блокада I степени.

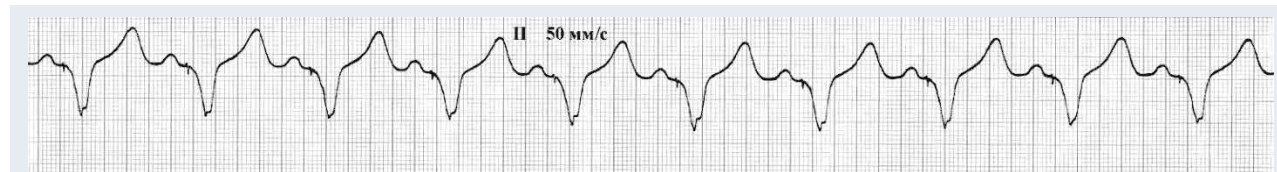


Рис 3. ЭКГ больного Г., 10 лет после имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора. Стимуляция желудочков, синхронизированная с собственной предсердной активностью.

Необходимо помнить, что при обследовании больного с синкопе следует в первую очередь исключить потенциально опасные для жизни сердечно-сосудистые заболевания, клиническим проявлением которых могут быть приступы потери сознания: синдром удлиненного интервала $Q-T$, полиморфную желудочковую тахикардию, синдром слабости синусового узла, полную атриовентрикулярную блокаду [6].

Появление первого синкопального эпизода совпало с тяжелой утратой для ребенка: у мальчика умерла бабушка, которая была его единственным опекуном. Вероятно, это обстоятельство на амбулаторном этапе диагностики способствовало ошибочной трактовке эпизодов синкопе как проявления вегетососудистой дистонии на фоне стрессовой ситуации.

При поступлении в стационар на стандартной ЭКГ был зафиксирован синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 88 в минуту с АВ-блокадой I степени. Несмотря на отсутствие жизнеугрожающих аритмий на базовой ЭКГ, ребенок был госпитализирован в отделение кардиореанимации для круглосуточного наблюдения и мониторингирования ЭКГ. В 2 ч ночи на фоне возникшего синкопального состояния на ЭКГ были зарегистрированы периоды асистолии длительностью до 12 с, которые чередовались с участками замещающего идиовентрикулярного ритма с частотой сокращения желудочков 50 в минуту (рис. 1). Атриовентрикулярное проведение восстановилось самостоятельно. На стандартной ЭКГ, снятой непосредственно после эпизода преходящей полной блокады, зарегистрирован синусовый ритм с АВ-блокадой I степени (рис. 2).

Таким образом, причина синкопальных состояний у данного пациента была обусловлена преходящей полной АВ-блокадой, сопровождавшейся длительной асистолией, что расценивается как абсолютное показание к имплантации электрокардиостимулятора. Утром ребенку был имплантирован постоянный

двухкамерный электрокардиостимулятор с эндокардиальными электродами (рис. 3, 4).

Представленный клинический пример демонстрирует редкий случай возникновения приступов Моргани—Адамса—Стокса у ребенка с преходящей полной АВ-блокадой через 1 мес после операции на «открытом» сердце. С каждым годом в нашей стране увеличивается количество детей после хирургической коррекции врожденных пороков сердца. Нарушения ритма, в том числе жизнеугрожающие, могут возникать у них как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Появление даже однократных синкопе у этой категории пациентов, в первую очередь, требует исключения их аритмогенной природы для своевременной и адекватной терапии, включающей имплантацию антиаритмических устройств.

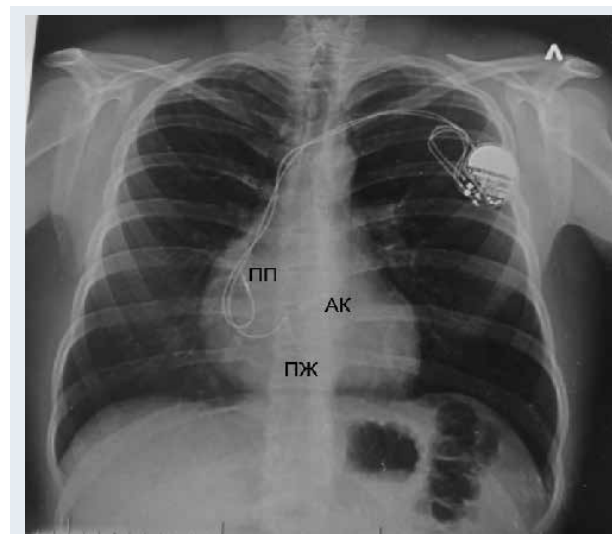


Рис 4. Рентгенограмма органов грудной полости больного Г. Состояние после протезирования аортального клапана. Состояние после имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора.

ПП — электрод в правом предсердии; ПЖ — электрод в правом желудочке; АК — протез аортального клапана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kertesz N.J., Friedman R.A., Fenrich A.L. et al. The incidence of perioperative arrhythmias. In: S. Balaji, P.C. Gillette, C.L. Case (eds). Cardiac arrhythmias after surgery for congenital heart disease. Arnold, 2001; 50—63.
2. Weindling S.N., Saul J.P., Gamble W.J. et al. Duration of complete atrioventricular block after congenital heart disease surgery. Am J Cardiol 1998; 82: 4: 525—527.
3. Бокерия О.Л. Пери- и послеоперационные аритмии у детей: причины возникновения, подходы к лечению. Анналы аритмологии 2005; 1: 25—35. (Bokeriya O.L. Peri- and postoperative arrhythmias in children: development causes and treatment strategies. Annaly aritmologii 2005; 1: 25—35.)
4. Бокерия О.Л. Современные подходы к лечению остро развившихся аритмий у детей. Детские болезни сердца и сосудов 2004; 1: 5—13. (Bokeriya O. L. Current approaches to the treatment of acute arrhythmias in children. Detskie bolezni serdca i sosudov 2004; 1: 5—13.)
5. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Руководство для врачей. СПб.: Гиппократ, 1992; 544. (Kushakovskij M. S. Cardial arrhythmias. Guide for physicians. SPb.: Hippocrates 1992; 544.)
6. Школьников М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. М., 1999; 230. (Shkol'nikova M.A. Life-threatening arrhythmias in children. Moscow, 1999; 230.)

Поступила 26.06.14

Характер нарушения вегетативного тонуса и его коррекция у детей с гиперактивным мочевым пузырем

С.Л. Морозов, В.В. Длин

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

The pattern of autonomic tone disorder and its correction in children with overactive bladder

S.L. Morozov, V.V. Dlin

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Нарушение регуляции вегетативной нервной системы является одним из ведущих звеньев в патогенезе нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Эти расстройства приводят к разнообразным изменениям функций симпатической и парасимпатической систем с нарушением выделения медиаторов (норадреналина, ацетилхолина), гормонов коры надпочечников и других желез внутренней секреции, ряда биологически активных веществ (полипептидов, простагландинов), а также к нарушениям чувствительности сосудистых α - и β -адренорецепторов. У детей с расстройствами мочеиспускания параллельно развивается дисфункция висцеральных органов, ЦНС, системы кровообращения и обмена веществ. Представлено клиническое исследование у детей с гиперактивным мочевым пузырем, которое продемонстрировало состояние вегетативного тонуса у данных пациентов ($n=44$). Полученные результаты указывают на значимое участие вегетативной нервной системы в патогенезе заболевания и обосновывают включение в комплексную терапию гиперактивного мочевого пузыря вегетотропных препаратов, нормализующих состояние вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: дети, гиперактивный мочевой пузырь, синдром вегетативной дистонии, вариабельность сердечного ритма, ваготония.

Autonomic nervous system dysregulation is one of the leading components in the pathogenesis of neurogenic bladder dysfunction. These disorders lead to diverse changes in the functions of the sympathetic and parasympathetic systems with disordered release of mediators (norepinephrine, acetylcholine), hormones of the adrenal cortex and other endocrine glands, a number of biologically active substances (polypeptides, prostaglandins), as well as to the impaired sensitivity of vascular α - and β -adrenoceptors. Children with dysuria concurrently develop visceral, CNS, and circulatory system dysfunctions and metabolic disturbances. The paper describes the clinical trial of children with overactive bladder, which demonstrates the autonomic tone in these patients ($n=44$). The findings point to the important involvement of the autonomic nervous system in the pathogenesis of the disease and provide a rationale for the incorporation of vegetotropic drugs normalizing the autonomic nervous system into the combination therapy of overactive bladder.

Key words: children, overactive bladder, vegetative dystonia, heart rate variability, vagotonia.

Гиперактивный мочевой пузырь — специфическая дисфункция мочевого пузыря, клинически проявляющаяся полным или неполным синдромом императивного мочеиспускания (поллакурия, императивные позывы, императивное недержание мочи и ноктурия) [1]. В педиатрической практике гиперактивный мочевой пузырь представляет собой синдром, который при одинаковых клинических проявлениях может быть следствием надсегментарных поражений с детрузорным компонентом или без него [2], что требует проведения клинического уродинамического обследования для дифференциальной диагностики.

© С.Л. Морозов, В.В. Длин, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:74–78

Адрес для корреспонденции: Морозов Сергей Леонидович — н.с. отделения наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Длин Владимир Викторович — д.м.н. проф., руководитель отделения наследственных и приобретенных болезней почек, зам.директора по науке того же учреждения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

В большинстве наблюдений детских урологов клинически гиперактивный мочевой пузырь проявляется не только ургентным синдромом, но и эпизодами ночного энуреза, сопровождается как уменьшением возрастной емкости пузыря, так и ноктурией [1].

В педиатрической практике гиперактивный мочевой пузырь является серьезной проблемой, так как длительно существующая внутрипузырная гипертензия способствует развитию осложнений. Физиологический синергизм гладких мышц детрузора и поперечно-полосатых мышц сфинктерного механизма заключается в их поочередном сокращении и расслаблении для обеспечения накопления, хранения и полной эвакуации мочи. В норме внутрипузырное давление, как правило, меньше 10–15 см рт.ст. [3–5].

В последние годы ряд исследователей [3–5] выделяют низкую и высокую группы риска по возникновению вторичных осложнений на основании уровня внутрипузырного давления. В том случае, когда внутрипузырное давление превышает 40 см рт.ст.,

происходит снижение клубочковой фильтрации, ухудшается дренаж мочи по мочеточнику, чашечно-лоханочной системе, что приводит к обструктивному гидронефрозу или пузырно-мочеточниковому рефлюксу. Даже при отсутствии рефлюкса и расширения верхних мочевых путей высокое внутрипузырное давление нарушает пассаж мочи в мочевой пузырь [4].

У пациентов с гиперактивным мочевым пузырем вследствие надсегментарных поражений различного генеза нарушение содружественной деятельности мускулатуры детрузора и сфинктеров отрицательно сказывается на функции мочевого пузыря. В анамнезе таких детей, как правило, присутствуют внутриутробная гипоксия, перинатальная энцефалопатия, морфофункциональная незрелость. Симптомы гиперактивного мочевого пузыря у детей старше 5 лет сопровождаются различными вегетативными расстройствами [1, 3, 6].

Диагностика базируется на данных анамнеза, клинической оценке мочеиспускания методом квалиметрии и результатах клинического уродинамического обследования для подтверждения ведущей роли дисфункции мочевых путей в формировании синдрома.

Предложенная Е.Л. Вишневым клиническая оценка состояния нижних мочевых путей по таблице является количественным методом прикладной квалиметрии. Таблица включает 6 разделов, которые заполняются на основании дневника спонтанных мочеиспусканий, календаря энурезов и анализов мочи. Суммарная оценка, которая указывает на выраженные расстройства (дневные и ночные проявления дизурии, недержание мочи, ночная полиурия, микробно-воспалительный процесс), находится в пределах 40—30 баллов. Средняя степень выраженности расстройств характеризуется купированием микробно-воспалительного процесса, уменьшением симптомов дизурии и оценивается от 30 до 20 баллов. Менее выраженная, легкая степень, как правило, наблюдается при полном или частичном восстановлении резервуарной функции мочевого пузыря, полном или частичном купировании ургентного синдрома и оценивается от 20 баллов и ниже [1].

Клиническое уродинамическое обследование включает урофлоуметрию и ретроградную цистометрию с определением цистометрического объема мочевого пузыря, внутрипузырного давления покоя, комплаентности детрузора и его порогового давления потери мочи. Указанные методы позволяют оценить работу детрузора в фазе накопления и эвакуации мочи.

Задача выявления всех причин возникновения гиперактивного мочевого пузыря у детей еще далека от окончательного решения. Дисфункция такого рода имеет полиэтиологический характер и, в большей мере, связана с дисбалансом вегетативной регуляции [8]. Расстройства регуляции вегетативной нерв-

ной системы на любом из ее уровней являются одним из ведущих звеньев патогенеза нейрогенной дисфункции мочевого пузыря [5, 6]. Указанные расстройства приводят к изменению функций симпатической и парасимпатической систем с нарушением выделения медиаторов (норадреналина, ацетилхолина), гормонов коры надпочечников и других желез внутренней секреции, ряда биологически активных веществ (полипептидов, простагландинов), а также к нарушениям чувствительности сосудистых α - и β -адренорецепторов [7]. У детей с расстройствами мочеиспускания параллельно развивается дисфункция висцеральных органов, приводящая к серьезным морфофункциональным изменениям в желудочно-кишечном тракте, органах малого таза, ЦНС, системах кровообращения и обмена веществ [8].

Цель работы: определить характер нарушения вегетативного тонуса у детей в зависимости от степени тяжести гиперактивного мочевого пузыря.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 44 ребенка (37 девочек и 7 мальчиков) в возрасте от 6 до 11 лет ($8,4 \pm 1,4$ года) с гиперактивным мочевым пузырем. Диагноз ставился на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания. Для оценки степени выраженности нарушений мочеиспускания использовалась квалиметрическая таблица Е.Л. Вишневого, в которой перечислены основные симптомы гиперактивного мочевого пузыря, оцененные в баллах. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от тяжести нарушений мочеиспускания: 1-я группа — 15 (33%) детей с легкой степенью нарушений мочеиспускания (менее 20 баллов), 2-я группа — 21 (48%) ребенок со средней степенью нарушения мочеиспускания (от 30 до 20 баллов), 3-я группа — 8 (19%) детей с выраженным нарушением мочеиспускания (от 30 до 40 баллов).

Всем больным проводилась функциональная оценка состояния нижних мочевых путей на уродинамической установке (Medtronic DUET, США). По данным уродинамического обследования оценивался цистометрический объем мочевого пузыря, внутрипузырное давление покоя, порог чувствительности мочевого пузыря, детрузорное пороговое давление потери мочи.

Для оценки состояния вегетативной нервной системы использовался метод математического анализа вариабельности сердечного ритма. Метод отличается высокой безопасностью, неинвазивностью, отсутствием возрастных ограничений. Кроме того, метод применяется для исследования динамики состояния вегетативной нервной системы и позволяет оценить

¹ Процент вычислен условно, так как количество детей меньше 100.

активность парасимпатического и симпатического звеньев вегетативной нервной системы через их влияние на ритм сердца.

Оценка вегетативного тонуса проводилась при изучении variability сердечного ритма на модульной системе для комплексной функциональной диагностики ATES DIAGNOSTIC, состоящей из приемного блока EASY ECG и программного обеспечения EASY ECG Rest (Италия). Из большого количества изучаемых параметров сердечного ритма для оценки вегетативного тонуса использовались показатели вариационной пульсометрии, которые в совокупности дают качественную оценку вегетативного статуса ребенка.

Вариационная пульсометрия по Р. М. Баевскому (гистографический анализ) изучает закон распределения кардиоинтервалов как случайных величин в исследуемом ряду их значений. Анализ основан на построении графика распределения кардиоинтервалов гистограммы, которая позволяет рассчитать следующие числовые характеристики: моду (M_o), амплитуду моды ($A M_o$) и вариационный размах ($B P$) [9–12].

Мода — наиболее часто встречающееся значение интервалов $R-R$. При нормальном распределении и высокой стационарности процесса величина моды близка к значению математического ожидания.

Амплитуда моды — число значений интервалов, соответствующих диапазону моды и выраженное в процентах к общему числу изучаемого ряда кардиоинтервалов. Амплитуда моды является маркером симпатических влияний. Величины ниже 25-го и выше 75-го центиля характеризуют соответственно снижение и повышение роли симпатического звена вегетативной регуляции.

Вариационный размах — разница между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов в изучаемом массиве, указывает на состояние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Значения вариационного размаха в пределах 25-го—75-го центиля соответствуют нормальному тону парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Значение $B P$ за пределами указанного диапазона свидетельствуют об уменьшении (ниже 25%) или увеличении (выше 75%) влияния блуждающего нерва.

По данным вариационной пульсометрии вычисляются ряд дополнительных параметров:

Индекс вегетативного равновесия ($ИВР = A M_o / B P$) показывает соотношение парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы. При активности парасимпатического звена знаменатель будет увеличиваться, а числитель уменьшаться, вследствие чего индекс вегетативного равновесия будет снижаться.

Вегетативный показатель ритма ($ВПР = 1 / M_o \times B P$) свидетельствует о парасимпатических сдвигах

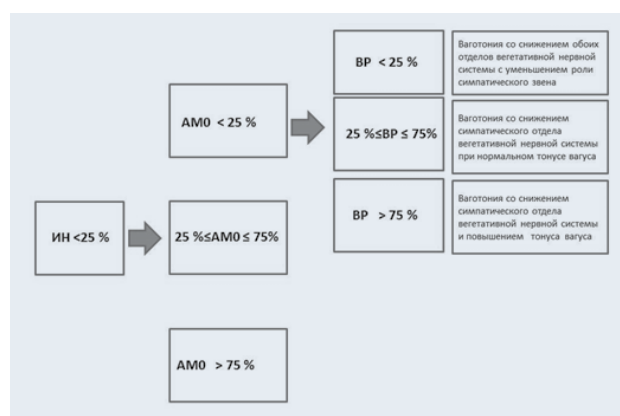


Рис 1. Фрагмент алгоритма оценки исходного вегетативного статуса ребенка [10].

ИН — индекс напряжения регуляторных систем; $A M_o$ — амплитуда моды; $B P$ — вариационный размах.

баланса, при его уменьшении вегетативный баланс смещен в сторону парасимпатического отдела.

Индекс напряжения регуляторных систем ($ИН = A M_o / (2 \cdot B P \cdot M_o)$) — важнейший показатель вариационной пульсометрии, характеризующий степень централизации управления сердечным ритмом. Отличается высокой чувствительностью к усилению тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. Индекс напряжения регуляторных систем наиболее полно отражает конечный уровень функционирования автономной нервной системы и степень напряжения механизмов вегетативной регуляции. Значения индекса напряжения ниже 25-го центиля указывают на парасимпатическую направленность, от 25-го до 75-го центиля — на симпатико-парасимпатическое равновесие, выше 75-го центиля — на высокую активность симпатического отдела.

При оценке исходного вегетативного статуса ребенка использовался алгоритм (рис. 1), разработанный Л. А. Сабанчиевой и соавт. (2006). Для оценки вегетативного тонуса используются следующие величины: амплитуда моды, вариационный размах и индекс напряжения регуляторных систем.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У детей с гиперактивным мочевым пузырем уровень вегетативного показателя ритма варьировал от 2,2 до 12,5 усл.ед. Достоверной разницы данного показателя между возрастными группами не установлено (см. таблицу). Средние значения вегетативного показателя ритма у детей с гиперактивным мочевым пузырем были снижены по сравнению с таковыми у здоровых детей (рис. 2, а). При оценке по центильным величинам (рис. 2, б) выявлено смещение уровня вегетативного показателя ритма в левую сторону, у 64% детей значение данного показателя было ниже 25-го центиля, что свидетельствовало о сдвигах вегетативного баланса у детей с гиперактивным мочевым

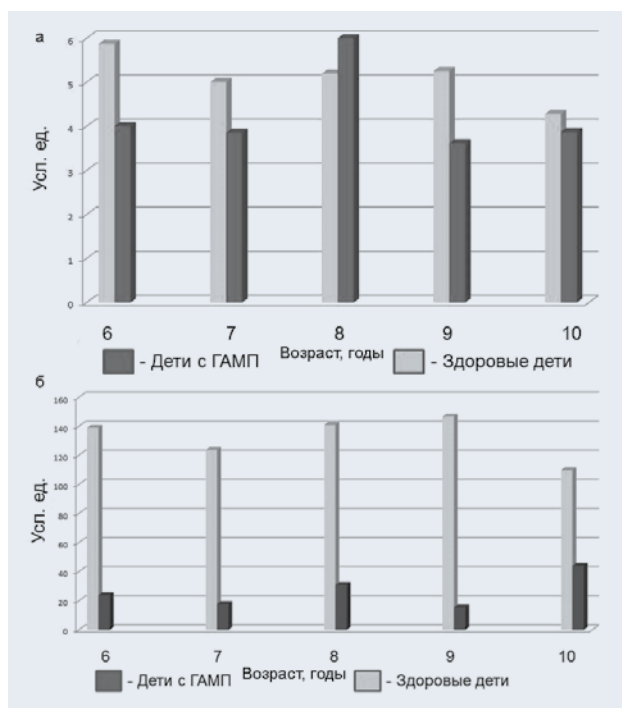


Рис. 2. Значения (Me) вегетативного показателя ритма (а) и индекса вегетативного равновесия (Me) здоровых детей и пациентов с гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП).

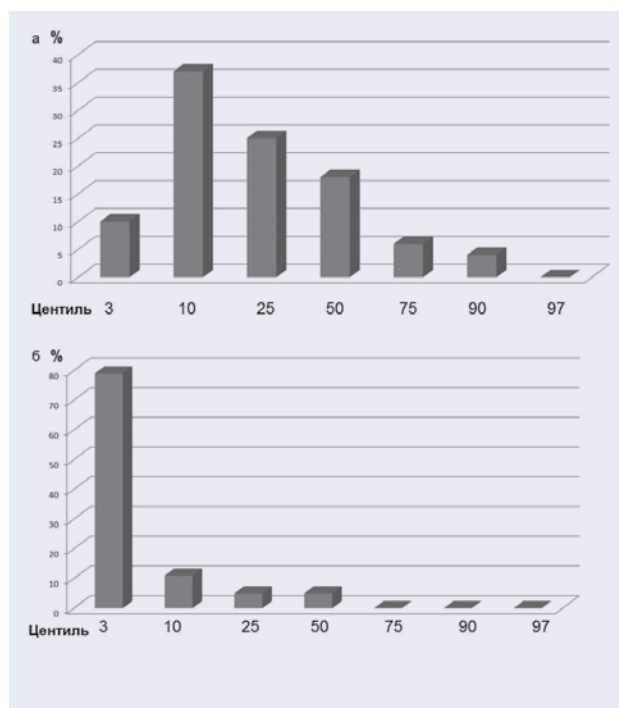


Рис. 3. Центильное распределение вегетативного распределения ритма (а) и индекса вегетативного равновесия (б) у детей с гиперактивным мочевым пузырем.

пузырем в сторону парасимпатического отдела нервной системы.

Значение индекса вегетативного равновесия у обследованных детей варьировало от 8 до 104 усл.ед. Достоверной разницы между возрастными группами по этому показателю не установлено (см. таблицу). Средние значения индекса вегетативного равновесия у детей с гиперактивным мочевым пузырем оказались ниже, чем у здоровых (рис. 3, а). При оценке по центильным величинам (рис. 3, б) отмечалось смещение значений индекса вегетативного равновесия в левую сторону, у 94% больных указанный индекс был менее 25-го центиля, что свидетельствовало о сдвиге вегетативного баланса у детей с гиперактивным мочевым пузырем в сторону парасимпатического отдела нервной системы.

Выявлена обратная корреляционная связь тяжести заболевания при легкой и средне-тяжелой формах со значением индекса вегетативного равновесия ($r =$

$-0,4$; $p < 0,05$) и особенно со значением вегетативного показателя ритма ($r = -0,6$; $p < 0,05$), что указывает на преобладание тонуса вагуса у детей с более тяжелой формой гиперактивного мочевого пузыря. Корреляционной связи индекса вегетативного равновесия и вегетативного показателя ритма при тяжелых формах гиперактивного мочевого пузыря не установлено.

На основании алгоритма оценки исходного вегетативного статуса установлено, что в 57% случаев у больных имеет место ваготония с уменьшением влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы и повышением тонуса вагуса, в 37% — ваготония с уменьшением влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы при нормальной активности вагуса, в 6% — вегетативное равновесие с незначительным снижением тонуса симпатического отдела при нормальном тонусе блуждающего нерва.

Таблица. Вегетативный показатель ритма и индекс вегетативного равновесия у детей с гиперактивным мочевым пузырем

Возраст детей	Показатель вегетативного статуса, (Me), усл. ед.	
	ВПР	ИВР
6 лет ($n=6$)	$4,0 \pm 2,1$	$22,5 \pm 1,6$
7 лет ($n=10$)	$3,85 \pm 1,04$	$17,8 \pm 9,5$
8 лет ($n=11$)	$6,01 \pm 2,6$	$31,0 \pm 21,5$
9 лет ($n=9$)	$3,61 \pm 0,9$	$13,8 \pm 6,4$
10 лет ($n=8$)	$3,87 \pm 1,3$	$44,2 \pm 29,7$

Примечание. Достоверной разницы показателей между возрастными группами не получено. ВПР — вегетативный показатель ритма; ИВР — индекс вегетативного равновесия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для детей с гиперактивным мочевым пузырем характерно преобладание ваготонии с уменьшением влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы и повышенным или нормальным тонусом вагуса в 94% случаев. Полученные

данные указывают на значимое участие вегетативной нервной системы в патогенезе рассматриваемого заболевания у детей и обосновывают включение в комплексную терапию гиперактивного мочевого пузыря вегетотропных препаратов, нормализующих состояние вегетативной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишнеvский Е.Л. Синдром гиперактивного мочевого пузыря у детей. *Вопр соврем педиат* 2007; 2: 63—70. (Vishnevskij E.L. Overactive bladder syndrome in children. *Vopr sovrem pediat* 2007; 2: 63—70.)
2. Вишнеvский Е.Л., Панин А.П., Игнат'ев Р.О., Никитин С.С. Дневник мочеиспусканий у практически здоровых детей. *Рос вестн перинатол и педиат* 2010; 1: 65—69. (Vishnevskij E.L., Panin A.P., Ignat'ev R.O., Nikitin S.S. Voiding diary in healthy children. *Ros vestn perinatol i pediat* 2010; 1: 65—69.)
3. Вишнеvский Е.Л. Диагностика и лечение нейрогенных дисфункций мочевого пузыря у детей. *Педиатрия* 1997; 3: 13—16. (Vishnevskij E.L. Diagnosis and treatment of neurogenic bladder dysfunction in children *Pediatrija* 1997; 3: 13—16.)
4. Carla V., Buysse G.M. The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediat Nephrol* 2008; 23: 5: 717—725.
5. Морозов С.Л. Современные представления о нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. *Рос вестн перинатол и педиат* 2013; 4: 24—29. (Morozov S.L. Modern conceptions of neurogenic bladder dysfunction. *Ros vestn perinatol i pediat* 2013; 4: 24—29.)
6. Морозов С.Л., Гусева Н.Б., Длин В.В. Перспектива энерготропной терапии нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. *Рос вестн перинатол и педиат* 2013; 5: 35—38. (Morozov S.L., Guseva N.B., Dlin V.V. Perspective energotropic treatment of neurogenic bladder dysfunction. *Ros vestn perinatol i pediatr* 2013; 5: 35—38.)
7. Вишнеvский Е.Л., Лоран О.Б., Гусева Н.Б., Никитин С.С. Особенности нейрогуморальной регуляции у детей с сочетанными нарушениями функций тазовых органов. *Урология* 2013; 6: 90—97. (Vishnevskij E.L., Loran O.B. Guseva N.B., Nikitin S.S. Features neurohumoral regulation in children with concomitant disorders of pelvic organs. *Urologija* 2013; 6: 90—97.)
8. Морозов В.И. Сочетание дисфункции висцеральных органов у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. *Педиатрия* 2007; 6: 35—40. (Morozov V.I. The combination of the visceral organs dysfunction in children with neurogenic bladder dysfunction. *Pediatrija* 2007; 6: 35—40.)
9. Якушенко М.Н., Сабанчиева Л.А., Эштрекова С.Г. Оценка Механизмов вегетативной регуляции сердечного ритма У детей младшего школьного возраста. *Валеология* 2006; 4: 8. (Jakushenko M.N., Sabanchieva L.A., Jeshtrekova S.G. Evaluation of the mechanisms of autonomic regulation of heart rate in children of primary school age. *Valeologija* 2006; 4: 8.)
10. Сабанчиева Л.А. Вариабельность сердечного ритма у детей младшего школьного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь 2007; 42. (Sabanchieva L.A. Heart rate variability in children of primary school age: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Stavropol' 2007; 42.)
11. Дмитриев Д.А. Вариабельность сердечного ритма. Чебоксары 2010; 130. (Dmitriev D.A. Heart rate variability. *Cheboksary* 2010; 130.)
12. Галеев А.Р., Игишева Л.Н., Казин Э.М. Вариабельность сердечного ритма у здоровых детей. *Физиология человека* 2002; 4: 54—58. (Galeev A.R., Igisheva L.N., Kazin Je.M. Heart rate variability in healthy children. *Fiziologija cheloveka* 2002; 4: 54—58.)

Поступила 29.09.14

Факторы риска часто рецидивирующего течения стероид-чувствительного нефротического синдрома у детей

В.А. Обухова, В.В. Длин

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Risk factors of frequent relapses of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children

V.A. Obukhova, V.V. Dlin

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Цель: выявить факторы развития часто рецидивирующего нефротического синдрома у детей для выбора оптимальной тактики терапии. Проведен ретроспективный анализ 66 историй болезней детей со стероид-чувствительным нефротическим синдромом. Оценивали взаимосвязь между развитием частых рецидивов нефротического синдрома и клиническими особенностями манифестации заболевания: пол, возраст, длительность стероидной терапии, время развития ремиссии на фоне стероидной терапии, время до развития первого рецидива нефротического синдрома. Установлено, что возраст манифестации нефротического синдрома до 2 лет, длительность приема преднизолона в дозе 2 мг/кг в сутки менее 4 нед, общая длительность стероидной терапии менее 3 мес с момента манифестации заболевания, а также развитие ремиссии от начала стероидной терапии более чем через 10 дней и появление первого рецидива через 5 и менее мес от манифестации нефротического синдрома являются факторами риска часторецидивирующего течения болезни. Выводы: выявленные факторы риска часто рецидивирующего нефротического синдрома обосновывают необходимость адекватной стероидной терапии при манифестации заболевания, а также раннее назначение иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, рецидивы заболевания.

Objective: to identify risk factors of frequent relapses nephrotic syndrome in children to choose an optimal treatment policy. **Materials and methods.** Sixty-six case histories of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome were retrospectively analyzed. We investigated relationship between frequency of relapses and clinical manifestations of the disease, namely: gender; age; duration of steroid therapy; time to achieve remission during steroid therapy; time to develop the first relapse of nephrotic syndrome. **Results.** The age at the onset of nephrotic syndrome younger than 2 years; therapy with daily oral prednisolone (2 mg/kg/day) less than 4 weeks; the total duration of steroid therapy at the onset of disease less than 3 months; the time to achieve remission after initiation of steroid therapy more than 10 days and the time to develop the first relapse less than 5 months after manifestation of nephrotic syndrome are the risk factors of the frequently relapsing disease. **Conclusion.** The found risk factors of frequent relapses of nephrotic syndrome in children proves the need for adequate steroid therapy in the onset of disease and indication for appointment steroid-sparing agents at the early date to prevent side effects of prednisolone therapy.

Key words: children, nephrotic syndrome, relapses.

Несмотря на то что идиопатический нефротический синдром с минимальными изменениями относится к редким заболеваниям, он занимает основное место в структуре нефротического синдрома у детей. Нефротический синдром у детей характеризуется протеинурией более 3,0 г/сут (>50 мг/кг в сутки или >40 мг/м²/ч), снижением уровня альбумина крови менее 25 г/л, гиперлипидемией и развитием отеков [1]. Всем детям с нефротическим синдромом показано назначение кортикостероидов, согласно рекомендациям ISKDC/APN¹, в дозе 60 мг/м² в сутки или 2 мг/кг в сутки (не более

60 мг/сут) в течение 4–6 нед, а затем через день в дозе 40 мг/м² или 1,5 мг/кг однократно или дробно в первой половине дня (максимум 40 мг/48 ч) в течение 4 нед с постепенным снижением дозы по 5 мг 1 раз в неделю до полной отмены [2, 3].

Эффективность терапии кортикостероидами оценивается по уровню протеинурии. Около 80–90% детей чувствительны к стероидной терапии и развивают полную ремиссию нефротического синдрома, имея сохранную функцию почек и благоприятный прогноз. Однако у 60% из этих детей формируется рецидивирующее течение и/или стероидзависимость (табл. 1), что является основной проблемой в лечении таких пациентов. Повторные курсы стероидной терапии приводят к развитию таких серьезных осложнений, как задержка роста, остеопороз, катаракта, гипогонадизм, поражение желудочно-кишечного тракта, диабет и др. Часто рецидивирующее течение и/или стероидзависимость, а также стероидтоксичность являются показанием для назначения иммуносупрессивной терапии (циклоsporин, микофенолата мофетил, алкилирующие агенты, ритуксимаб). Несмо-

¹ International Study of Kidney Disease in Children/Arbeitsgemeinschaft für Paediatric Nephrology.

© В.А. Обухова, В.В. Длин, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:79–83

Адрес для корреспонденции: Обухова Варвара Александровна — н.с. отделения наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии
Длин Владимир Викторович — д.м.н. проф., руководитель того же отделения, зам.директора по науке указанного института
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

трия на существование отечественных и зарубежных рекомендаций по лечению манифестации и обострений нефротического синдрома у детей, до настоящего времени используются различные режимы кортикостероидной терапии, что увеличивает риск развития часто рецидивирующего течения заболевания.

Цель работы: выявить факторы риска, приводящие к формированию часторецидивирующего течения нефротического синдрома у детей для выбора оптимальной тактики терапии.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выявления факторов риска частого рецидивирования нефротического синдрома проведен ретроспективный анализ 66 историй болезней детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом, наблюдавшихся в отделении наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии. Как представлено в табл. 2, основную группу составили 43 ребенка (28 мальчиков, 15 девочек, медиана возраста 7,7 года) с часторецидивирующим нефротическим синдромом. В группу сравнения включены 23 ребенка с редко рецидивирующим нефротическим синдромом (15 мальчиков, 8 девочек, медиана возраста 7,8 года). Критерием включения в основную группу было наличие 4 и более рецидивов нефротического синдрома в год в любой период заболевания (см. табл. 1) до назначения левамизола или иммуносупрессивной терапии и/или 2 рецидива за 6 мес заболевания. В группу сравнения были включены дети с одним обострением в течение 6 мес от начала заболевания или 1—3 рецидивами в течение 12 мес в любой период заболевания.

Длительность заболевания на момент исследования пациентов составила 36,0 [17,0—75,0] и 20,5 [0,5—78,0]

мес соответственно ($p>0,05$); длительность катамнестического наблюдения — не менее 12 (15,0 [6,0—30,0] и 14,4 [1,2—36,0] мес соответственно; $p>0,05$). У всех детей оценивались клинические особенности манифестации нефротического синдрома: пол, возраст, длительность стероидной терапии, время развития ремиссии при манифестации на фоне стероидной терапии, а также период до развития первого рецидива нефротического синдрома.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) и GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, США) с использованием непараметрических методов. Описательная статистика групп включала медиану и интерквартильный размах ($Me [Q1; Q3]$). Для сравнения двух независимых выборок по одному количественному признаку применялся критерий Манна—Уитни (U-тест). Для выявления и оценки характера связи между исследуемыми показателями использовали непараметрический метод ранговой корреляции по Спирмену. При анализе двух независимых групп по одному признаку применялся критерий Вилкоксона. Для оценки силы установленных ассоциаций изучаемых параметров проводился расчет величины отношения шансов (*odd ratio*) (ОШ). ОШ — показатель, используемый в ретроспективном анализе и определяющий влияние неблагоприятного фактора в двух изучаемых группах. Расчет ОШ проводится с построением таблиц сопряженности и использованием точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе гендерного влияния на риск развития часторецидивирующего нефротического синдрома ста-

Таблица 1. Термины и определения нефротического синдрома (с сокращением) [2]

Классификация	Определение
Ремиссия НС	Отсутствие протеинурии в разовом или суточном анализе мочи, протеин-креатининовый индекс <200 мг/г (<20 мг/ммоль) или $<1+$ по тест полоскам 3 дня подряд
Частичная ремиссия	Уменьшение протеинурии на 50% или более от исходного уровня, протеин-креатининовый индекс 200–2000 мг/г (20–200 мг/ммоль)
Стероид-резистентность	Отсутствии ремиссии после 8 недель терапии кортикостероидами в дозе 2 мг/кг (не более 60 мг/24ч)
Обострение НС	протеин-креатининовый индекс ≥ 2000 мг/г (≥ 200 мг/ммоль), или ≥ 300 мг/дл или 3+ по тест полоскам
Редкие рецидивы	1 обострение в течение 6 месяцев от начала заболевания или 1—3 рецидива в течение 12 месяцев
Частые рецидивы	2 и более рецидива в течение 6 месяцев от начала заболевания или 4 и более рецидива в течение 12 месяцев
Стероид-зависимость	2 последовательных рецидива на фоне кортикостероидной терапии или через 14 дней после прекращения терапии
Поздняя стероид-резистентность	Стойкая протеинурия в течение 4-х и более недель терапии кортикостероидами после 1 или нескольких ремиссий

Таблица 2. Клиническая характеристика детей с часто рецидивирующим и редко рецидивирующим нефротическим синдромом

Показатель (абс./%)/Ме/[Q1; Q3]	Часто рецидивирующий нефротический синдром (n=43)	Редко рецидивирующий нефротический синдром (n=23)	p	ОШ (95% ДИ)
Мальчики/девочки	28/15 (65,1%/38,9%)	15/8 (65,2%/34,8%)	0,8	—
Возраст манифестации, годы	3,3 (2,0—2,5)	3,9 (2,5—7,0)	0,1	—
Возраст манифестации:				
<2 лет	10 (23,3%)	0 23	0,02	14,7
≥2 лет	33 (76,7%)	(100%)		(0,8—264,1)

статистически значимых различий не выявлено. Частота развития часто рецидивирующего нефротического синдрома у мальчиков по сравнению с группой детей с редко рецидивирующим течением нефротического синдрома составила 65,1% и 65,2% соответственно ($p>0,05$), у девочек — 38,9 и 34,8% соответственно ($p>0,05$).

Медиана возраста манифестации заболевания у детей с часто рецидивирующим течением была меньше, по сравнению с детьми с редко рецидивирующим течением (3,3 [2,0—2,5] и 3,9 [2,5—7,0] года соответственно; $p>0,05$). Выявлено также, что риск развития часто рецидивирующего течения заболевания был статистически значимо выше при манифестации нефротического синдрома в возрасте до 2 лет (ОШ=14,7; 95% ДИ 0,8—264,1; $p=0,02$). Как представлено в табл. 3, гендерного различия в частоте развития часто рецидивирующего течения у детей при манифестации нефротического синдрома в возрасте до 2 лет не выявлено (ОШ=1,3; 95% ДИ 0,3—6,1; $p>0,05$).

У детей, получавших преднизолон при манифестации заболевания в дозе 2 мг/кг в сутки длительностью 4 и более нед, риск развития часто рецидивирующего течения был меньше по сравнению с детьми, получавшими стероидную терапию менее 4 нед (ОШ=6,4; 95% ДИ 1,6—24,6; $p=0,007$) (рис. 1).

Медиана времени развития ремиссии при манифестации нефротического синдрома у детей основной группы была статистически значимо больше, чем у детей группы сравнения (11 [10—14] и 7 [7—10] дней соответственно; $p<0,0001$). Выявлено, что риск часто рецидивирующего течения заболевания был выше у детей, развивших ремиссию нефротического синдрома через 10 дней



Рис. 1. Риск развития часто рецидивирующего нефротического синдрома в зависимости от длительности ежедневного приема преднизолона в дозе 2 мг/кг в сутки (не более 60 мг/сут) при манифестации заболевания.

и более после начала стероидной терапии (ОШ=17,5; 95% ДИ 4,9—62,2; $p<0,0001$). Выявлена прямая корреляционная связь средней силы между временем развития ремиссии после начала стероидной терапии при манифестации заболевания и частотой рецидивов нефротического синдрома: $r=0,5$; $p<0,0001$ (рис. 2, 3).

Медиана времени общего курса терапии преднизолоном при манифестации заболевания в исследуемых

Таблица 3. Распределение пациентов двух групп в зависимости от возраста и пола при манифестации нефротического синдрома

Группа	Возраст манифестации нефротического синдрома			
	≥1 и <2 лет	≥2 и <6 лет	≥6 и <10 лет	≥10 и <14 лет
Основная				
Всего (n=43)	10 (23,2%)	24 (55,8%)	6 (14,0%)	3 (7,0%)
Мальчики (n=28)	7 (25,0%)	13 (46,4%)	5 (17,9%)	3 (10,7%)
Девочки (n=15)	3 (20%)	11 (73,3%)	1 (6,7%)	0
P	1,0	0,1	0,4	0,5
Сравнения				
Всего (n=23)	0	15 (65,2%)	7 (30,4%)	1 (4,3%)
Мальчики (n=15)	0	11 (73,3%)	4 (26,7%)	0
Девочки (n=8)	0	4 (50,0%)	3 (37,5%)	1 (12,5%)

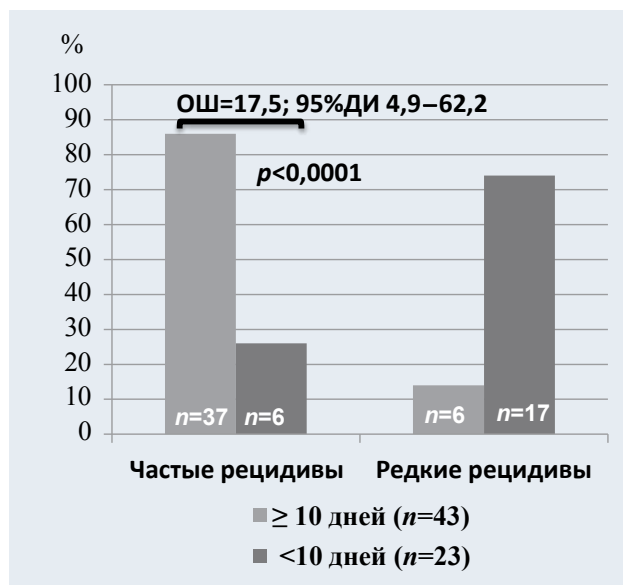


Рис 2. Риск развития часто рецидивирующего нефротического синдрома в зависимости от времени развития лабораторной ремиссии (дни) от начала стероидной терапии при манифестации заболевания.

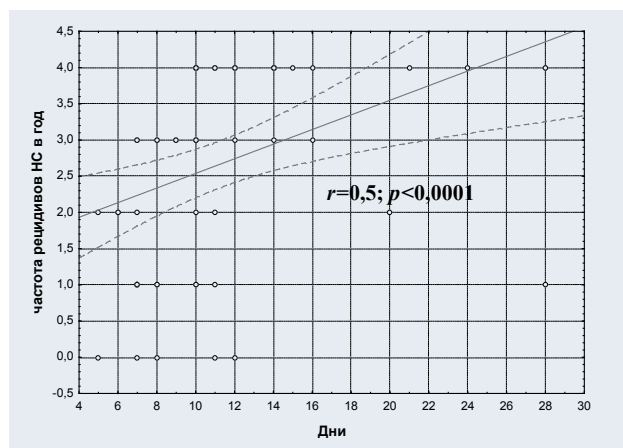


Рис 3. Зависимость частоты рецидивов нефротического синдрома (НС) от времени развития ремиссии при манифестации заболевания.

группах составила 4 [3–5] и 4 [4–6] мес соответственно ($p=0,004$; рис. 4). Выявлено, что риск развития часто рецидивирующего нефротического синдрома статистически значимо выше у детей, которые при манифестации заболевания получали преднизолон менее 3 мес ($\text{ОШ}=12,9$; 95% ДИ 0,7–233,4; $p=0,02$; рис. 5). Установлена прямая средней силы корреляционная связь между общей длительностью приема преднизолона при манифестации нефротического синдрома и частотой его рецидивов ($r=0,4$; $p=0,003$).

Медиана времени развития первого рецидива нефротического синдрома от начала терапии преднизолоном при манифестации заболевания в группе детей с часто рецидивирующим течением была статистически значимо меньше по сравнению с детьми с редко рецидивирующим течением (4 [3;6] и 8 [3;12] мес соответ-

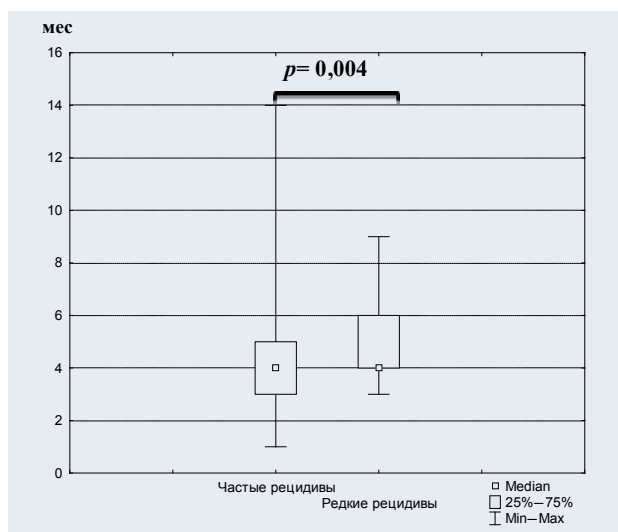


Рис 4. Медиана времени общей длительности приема преднизолона при манифестации заболевания у детей с часто рецидивирующим и редко рецидивирующим нефротическим синдромом.

венно; $p=0,01$). Риск часто рецидивирующего течения нефротического синдрома был статистически значимо выше при развитии первого рецидива через 5 мес и менее от начала манифестации заболевания ($\text{ОШ}=24,2$; ДИ 4,9–118,8; $p<0,0001$; рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то что в популяции частота развития нефротического синдрома у мальчиков больше в 2 раза, наше исследование не выявило гендерного влияния на формирование часто рецидивирующего нефротического синдрома. Установлено, что ранний возраст мани-

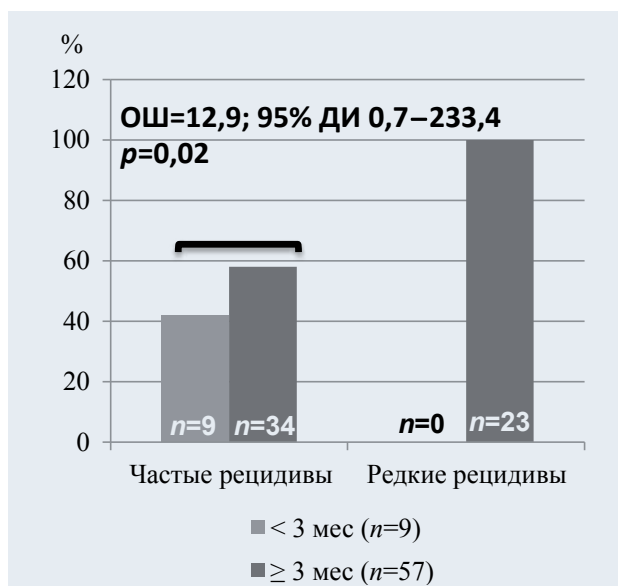


Рис 5. Риск развития часто рецидивирующего нефротического синдрома в зависимости от общей длительности приема преднизолона при манифестации заболевания.

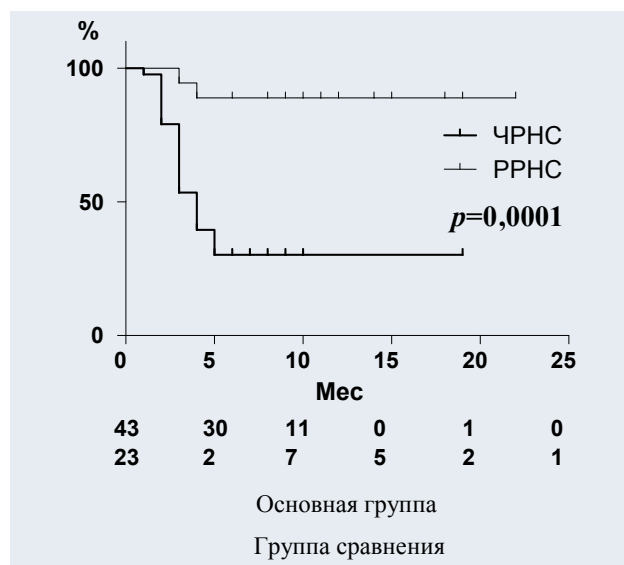


Рис 6. Анализ по Каплану—Майеру развития времени первого рецидива нефротического синдрома у детей с часто- (основная группа) и редко рецидивирующим нефротическим синдромом (группа сравнения).

фестации заболевания является фактором риска часто рецидивирующего нефротического синдрома, что соответствует данным литературы [4].

Метаанализ 6 рандомизированных исследований показал, что риск развития частых рецидивов нефротического синдрома уменьшается в случае лечения при манифестации заболевания преднизолоном в течение более 4 нед в дозе 2 мг/кг в сутки (не более 60 мг/сут) и более 5 мес общего курса терапии [5, 6]. В нашем исследовании показано, что риск развития часто рецидивирующего течения увеличивается в 6 раз, если при манифестации заболевания увеличивается терапия преднизолоном в дозе 2 мг/кг в сутки (не более 60 мг/сут) менее 4 нед. Установлено, что риск часто рецидивирующего течения нефротического синдрома увеличен в 13 раз у детей, по-

лучавших стероидную терапию при манифестации заболевания общим курсом менее 3 мес.

В литературе показано, что время развития ремиссии на фоне ежедневной терапии преднизолоном при манифестации нефротического синдрома, а также время развития первого рецидива заболевания могут являться факторами риска часто рецидивирующего течения [7, 8]. Наше исследование выявило, что риск частых рецидивов нефротического синдрома увеличивается при развитии ремиссии на фоне терапии преднизолоном при манифестации заболевания через 10 дней и более, а также при развитии первого рецидива нефротического синдрома через 5 мес и менее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети с манифестацией нефротического синдрома в возрасте моложе 2 лет входят в группу риска по развитию часторецидивирующего течения заболевания при чувствительном варианте. Длительность стероидной терапии при манифестации заболевания в дозе 2 мг/кг в сутки ч или 60 мг/м² в сутки (не более 60 мг/сут) должна быть не менее 4 нед, и общий курс терапии — не менее 3 мес. Время развития ремиссии при терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг в сутки или 60 мг/м² в сутки (не более 60 мг/сут) через 10 дней и более, а также время развития первого рецидива через 5 мес и менее от манифестации нефротического синдрома являются факторами риска часто рецидивирующего течения заболевания и могут быть дополнительным обоснованием для раннего назначения иммуносупрессивной терапии. Соблюдение отечественных и международных рекомендаций по лечению манифестации нефротического синдрома у детей может уменьшить частоту развития часто рецидивирующего течения заболевания, а раннее назначение иммуносупрессивной терапии — продлить ремиссию и избежать серьезных стероидных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Niaudet P., Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical aspects. In: E.D. Avner, W.E. Harmon, P.Niaudet, N. Yoshikawa (eds). Pediatric Nephrology, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2009; 667—702.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012; 2: 163—171.
3. Lombel R.M., Gipson D.S., Hodson E.M. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. Pediatr Nephrol 2013; 28: 415—426.
4. Andersen R.F., Thrane N., Noergaard K. et al. Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2010; 25: 1299—1304.
5. Hodson E.M., Knight J.F., Willis N. et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD001533.
6. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Pediatr 1981; 98: 561—564.
7. Nakanishi K., Iijima K., Ishikura K. et al. Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequent-relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8:787—796.
8. Sureshkumar P., Hodson E., Willis N. et al. Predictors of remission and relapse in idiopathic nephrotic syndrome: a prospective cohort study. Pediatr Nephrol 2010; 25: 1299—1304.
9. Noer M.S. Predictors of relapse in steroid-sensitive nephrotic syndrome. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005; 36: 1313—1320.

Поступила 24.09.14

Особенности развития высших психических функций у детей и подростков с прогрессирующими миодистрофиями и врожденными структурными миопатиями

В.А. Ерохина, Л.А. Троицкая, Д.А. Харламов, С.Б. Артемьева

Московский городской психолого-педагогический университет; Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

The specific features of the development of higher mental functions in children and adolescents with progressive muscular dystrophies and congenital structural myopathies

V.A. Erokhina, L.A. Troitskaya, D.A. Kharlamov, S.B. Artemieva

Moscow City University of Psychology and Education; Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Цель исследования: определение характера нарушений нервно-психического развития детей и подростков с прогрессирующими миодистрофиями ($n=19$) и врожденными структурными миопатиями ($n=10$). Использовался метод синдромного анализа нарушений высших психических функций, разработанный А.Р. Лурия. У пациентов были выявлены нарушения зрительно-пространственной функции, соматосенсорного гнозиса и тактильной чувствительности. Нейropsychологический дефицит у детей и подростков с прогрессирующими мышечными дистрофиями был выше, чем у пациентов с врожденными структурными миопатиями. Характер нарушений высших психических функций позволит дать прогноз дальнейшего умственного развития ребенка и подобрать адекватные методы психолого-педагогической коррекции.

Ключевые слова: дети, подростки, прогрессирующие мышечные дистрофии, врожденные структурные миопатии, когнитивная сфера, зрительно-пространственные функции.

The purpose of the study was to determine the pattern of neuropsychic developmental disorders in children and adolescents with progressive muscular dystrophies ($n=19$) and congenital structural myopathies ($n=10$). The syndrome method developed by A.R. Luria was used to analyze the higher mental functions. The patients were found to have impairments in visual-spatial function, somatosensory gnosis, and tactile sensitivity. In the children and adolescents with progressive muscular dystrophies, neuropsychological deficit is higher than that in the patients with congenital structural myopathies. The pattern of higher mental dysfunctions will be able to predict the future mental development of a child and to choose adequate methods of psycho-pedagogical correction.

Key words: children, adolescents, progressive muscular dystrophies, congenital structural myopathies, cognitive sphere, visual-spatial functions.

В последние десятилетия вопросами психического развития детей с наследственными заболеваниями активно занимаются специалисты разного профиля: психиатры, педиатры, клинические генетики и медицинские психологи. Внимание к психическим расстройствам при наследственных болезнях отражает прогрессивную гуманистическую реформуляцию взглядов на систему помощи больному ребенку и его семье. Своевременная коррекция этих расстройств способствует адаптации ребенка в социальной среде [1, 2].

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:84–88

Адрес для корреспонденции: Ерохина Вера Анатольевна — асп. каф.

нейро- и патопсихологии развития Московского городского психолого-педагогического университета

Троицкая Любовь Анатольевна — д.п.н., проф. той же каф.

127051 Москва, ул. Сретенка, д. 29

Харламов Дмитрий Алексеевич — к.м.н., в.н.с. отделения психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии

Артемьева Светлана Брониславовна — к.м.н., зав.отделением психоневрологии того же института

127412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Наследственные нервно-мышечные заболевания являются наиболее частыми среди всех наследственных болезней. Интерес к ним в последнее время возрос в связи с появлением новых перспективных методов терапии и увеличением продолжительности жизни пациентов. Ранее нашей группой было проведено нейropsychологическое исследование пациентов с митохондриальными заболеваниями, у которых, в частности, имеются признаки поражения мышц [3]. Выявлены два основных варианта нейropsychологических синдромов, развивающихся в зависимости от возраста дебюта заболевания. В представленном исследовании участвовали дети с наиболее часто встречающимися в клинике Научно-исследовательского клинического института педиатрии наследственными миопатиями: прогрессирующими мышечными дистрофиями и врожденными структурными миопатиями.

Прогессирующие мышечные дистрофии представляют собой группу наследственных миопатий, имеющих первые клинические проявления как в детстве и подростковом возрасте, так и у взрослых.

Для этих заболеваний характерно различное по скорости постепенное нарастание мышечной слабости. Прогрессирующие мышечные дистрофии имеют общие патоморфологические признаки: некрозы мышечных волокон с явлениями регенерации. Пролиферация соединительной и жировой ткани приводит к появлению псевдогипертрофий.

Врожденные структурные миопатии — гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний с разными типами наследования и многообразием вариантов течения. Для патологических процессов, лежащих в основе этих заболеваний, характерным является отсутствие некрозов мышечных волокон и признаков миодистрофии. Функциональная недостаточность мышечной ткани проявляется на фоне развития специфических патологических структур в мышечных волокнах, часто дающих название нозологической форме [4].

Давно замечено, что заболевания мышц нередко сочетаются с нарушениями познавательной сферы. Обнаружено, что 32% пациентов с миодистрофией Дюшенна имеют коэффициент Векслера менее 75 и только у 24% IQ соответствует уровню популяции [5]. Чем объясняются эти нарушения? Высказано предположение о плейотропии (способности одного гена влиять на несколько фенотипических признаков) пораженных генов при мышечных дистрофиях [6]. А. Емегу и соавт. [7] изучали гетерогенность нарушений психических функций при болезни Дюшенна, сравнивая группу мальчиков с выраженной умственной отсталостью и группу с отсутствием когнитивных расстройств. У больных, имеющих тяжелую умственную отсталость, был отмечен более поздний дебют заболевания, у них позже наступала необходимость в инвалидном кресле, и они имели менее выраженное снижение уровня креатинфосфокиназы с возрастом. Т. е. тяжесть поражения мышц не соответствовала уровню нарушения интеллекта. В другом исследовании [8] не установлено связи тяжести умственной отсталости с размером делеции в гене дистрофина. В последнее время признана роль нарушений дистрофин-гликопротеинового комплекса в развитии спектра аномалий головного мозга, проявляющихся когнитивными расстройствами как при отсутствии видимых дефектов головного мозга, так и при выраженных нарушениях миграции нейронов [9].

Нарушения когнитивных функций при врожденных структурных миопатиях мало изучены. Причины их возможного возникновения нам видятся в следующих обстоятельствах. Первое — нарушения развития с позиций системогенеза и рефлекторной теории. Отсутствие адекватного двигательного акта может приводить и к нарушению формирования нейронных связей головного мозга. Второе — возникновение в перинатальном периоде гипоксических поражений нервной системы, связанных с отсутствием адек-

ватной моторной активности. Третье — нарушения функций митохондрий, которые могут приводить к полиорганным расстройствам. Четвертое — часто имеющая место социальная изоляция пациентов.

В работах отечественных и зарубежных психологов мы не обнаружили исследований, посвященных нейропсихологическому анализу локализации нарушений когнитивной сферы у детей и подростков с наследственными миопатиями.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в отделении психоневрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии. Обследованы 19 пациентов (3 девочки и 16 мальчиков) с прогрессирующими мышечными дистрофиями и 10 больных (3 девочки и 7 мальчиков) с врожденными структурными миопатиями (см. таблицу). Все пациенты обучались по программе общеобразовательной школы.

Для определения характера нейропсихологического дефицита у детей и подростков с прогрессирующими мышечными дистрофиями и врожденными структурными миопатиями использовался метод синдромного анализа нарушений высших психических функций, разработанный А. Р. Лурия [10] и его школой [11, 12] и адаптированный для данного контингента пациентов. Нейропсихологическое обследование включало следующие тесты:

- пробы, направленные на оценку зрительно-пространственного гнозиса и праксиса: проба Хеда, копирование рисунков, фигуры Рея—Тейлора, фигуры с поворотом на 180°, узнавание времени по часам без стрелок, проба на понимание логико-грамматических конструкций;
- пробы, направленные на оценку динамического праксиса: проба кулак—ребро—ладонь, проба на реципрокную координацию рук;
- пробы, направленные на оценку кинестетической организации;
- пробы, направленные на исследование соматосенсорного гнозиса: локализацию прикосновений и дермолексию;
- пробы, направленные на оценку памяти: пробы на слухоречевую и зрительную память;
- пробы, направленные на оценку слухомоторной координации: воспроизведение ритмов по образцу и по инструкции;
- пробы, направленные на оценку предметного гнозиса: узнавание реалистических изображений, перечеркнутых, наложенных и незаконченных изображений;
- пробы, направленные на оценку мышления: пробы на понимание смысла сюжетных картин, методика «четвертый лишний», решение задач.

Таблица. Характеристика пациентов

Группа детей	Возраст детей, годы	Количество детей	Пол	
			муж.	жен.
ПМД — 1-я группа	7—10	11	11	0
ПМД — 2-я группа	11—17	8	5	3
ВСМ — 1-я группа	7—10	3	2	1
ВСМ — 2-я группа	11—17	7	4	3

Примечание. ПМД — прогрессирующие мышечные дистрофии; ВСМ — врожденные структурные миопатии.

Количественная оценка полученных результатов осуществлялась с учетом возрастных нормативов выполнения отдельных проб [11, 12]. Выраженность выявленных нарушений оценивалась по балльной системе: 0 баллов — отсутствие нарушений; 1 балл — легкие нарушения и возможность самостоятельной коррекции ошибок (до 30% ошибок); 2 балла — средняя степень выраженности дефекта, возможность коррекции и выполнения задания при подсказках экспериментатора (от 30 до 70% ошибок); 3 балла — выраженный дефект (от 70 до 100% ошибок).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании был выявлен нейропсихологический дефицит, который выражался в недостаточности зрительно-пространственной деятельности, соматосенсорного гнозиса и тактильной чувствительности. На рис. 1 представлен характер нарушений высших психических функций у больных с прогрессирующими мышечными дистрофиями и врожденными структурными миопатиями.

В результате исследования когнитивных функций у детей и подростков с наследственными прогрессирующими мышечными дистрофиями и врожденными структурными миопатиями отмечаются следующие нарушения, соответствующие определенным нейропсихологическим факторам и зонам мозга.

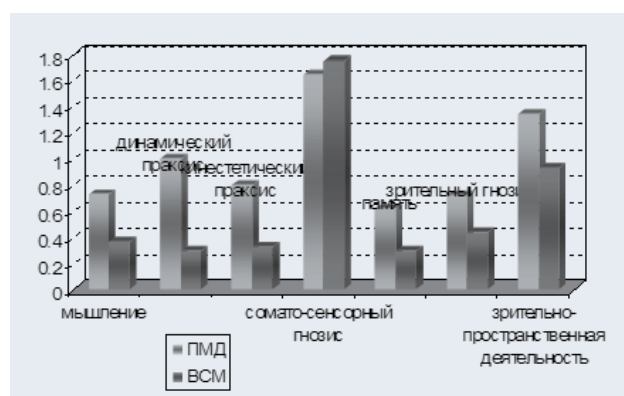


Рис. 1. Характер нарушений высших психических функций у больных с прогрессирующими мышечными дистрофиями (ПМД) и врожденными структурными миопатиями (ВСМ). По оси ординат — штрафные баллы, по оси абсцисс — области нарушений высших психических функций.

- **Фактор пространственного и квазипространственного восприятия (височно-теменно-затылочные отделы мозга).** В синдром входят нарушение пространственной организации движений и действий, ошибки восприятия пространственных признаков зрительных стимулов, пространственные ошибки в пробах на конструктивный праксис и праксис позы, нарушения понимания логико-грамматических отношений.

- **Фактор кожно-кинестетического восприятия (теменные отделы мозга).** В синдром входят нарушения тактильной памяти и тактильного внимания, нарушения кинестетической основы движений, нарушения кинестетической основы речевого моторного акта.

- **Фактор зрительного и зрительно-пространственного восприятия (затылочные, затылочно-теменные отделы мозга).** В синдром входят нарушение восприятия предметных изображений, букв, сужение объема непосредственной зрительной памяти.

- **Фактор объема вербально-акустического восприятия и слухоречевой памяти (височные отделы мозга).** В синдром входят трудности в оценке и воспроизведении ритмических структур, сужение объема непосредственной слухоречевой памяти, повышенная тормозимость следов в слухоречевой памяти, трудности воспроизведения слов в стимульной последовательности, номинативные трудности.

- **Фактор программирования, регуляции и контроля (переднелобные отделы мозга).** В синдром входят симптомы нарушения программирования и контроля, дефекты регуляции сложных произвольных движений и действий, упрощение двигательной программы, фрагментарность анализа, нарушение обобщения по ситуативным признакам, трудности понимания скрытого смысла рассказа и смысла сюжетной картины, замена программы упрощенным стереотипом, соскальзывание на побочные ассоциации.

- **Кинетический фактор (заднелобные отделы мозга).** В синдром входят нарушение плавности, автоматизированности, последовательности двигательных актов, элементарные персеверации.

- **Фактор активации—инактивации (глубинные структуры мозга).** В синдром входят повышенная утомляемость, флуктуации внимания, импульсивность.

На рис. 2 представлена выраженность нейропси-

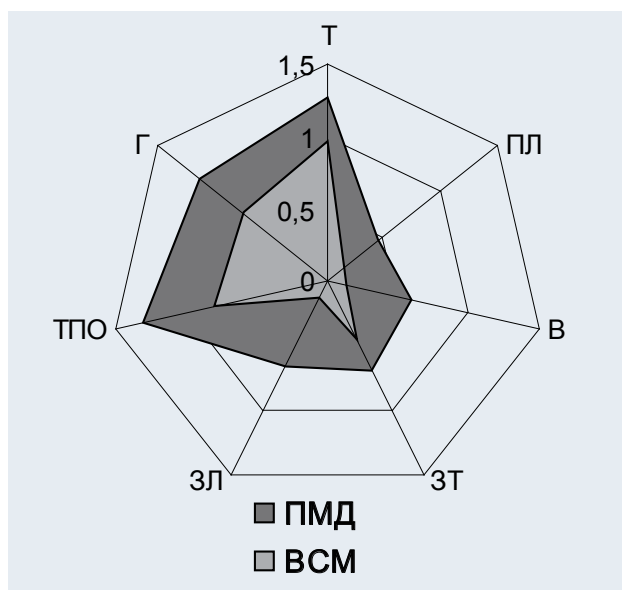


Рис. 2. Выявленность нейропсихологических синдромов у больных с прогрессирующими мышечными дистрофиями (ПМД) и врожденными структурными миопатиями (ВСМ). Здесь и на рис. 3: ПЛ, ЗЛ — передне-, заднелобный, В — височный, Т — теменной, ТПО — височно-теменно-затылочный, ЗТ — затылочно-теменной, Г — глубинный синдромы.

хологического дефицита у детей и подростков с прогрессирующими мышечными дистрофиями и врожденными структурными миопатиями. Для всех возрастных категорий была выявлена одинаковая тенденция: наиболее выраженными являлись синдром «ТПО» (принятое сокращение, означающее височно-теменно-затылочные области), теменные и глубинные синдромы.

В ходе исследования установлено, что недостаточность когнитивной сферы детей и подростков с прогрессирующими мышечными дистрофиями более выражена, чем у больных с врожденными структурными миопатиями. Полученный результат, по всей видимости, можно объяснить значением нарушений дистрофина в развитии головного мозга у больных с миодистрофиями.

При анализе возрастной динамики нейропсихологических синдромов обнаружено, что независимо от формы наследственных миопатий с возрастом уменьшается степень выраженности отдельных симптомов, входящих в синдромы, относящиеся ко всем блокам мозга. Возраст ребенка оказывает влияние на наличие и выраженность тех или иных симптомов нарушения высших психических функций. Это приводит к тому, что в синдромах, характеризующих состояние разных психических функций и дефицитность разных мозговых структур, с возрастом происходят изменения: уменьшается выраженность симптоматики, в большей степени снижается удельный вес симптоматики, относящейся к третьему и первому блокам мозга. По А. Р. Лурия, третий блок — блок программирования, регуляции и контроля де-

ятельности, расположен в передних отделах больших полушарий; первый блок — энергетический блок, поддерживающий тонус, необходимый для нормальной работы коры больших полушарий головного мозга, расположен в подкорковых отделах и в стволе мозга. В меньшей степени с возрастом снижается симптоматика, связанная с кожно-кинестетическим и зрительно-пространственным восприятием, свидетельствующая о дефицитности теменных и височно-теменно-затылочных отделов.

На рис. 3 представлена выраженность нейропсихологического дефицита у детей 7—10 лет (1-я группа) и подростков 11—17 лет (2-я группа) с прогрессирующими мышечными дистрофиями (рис. 3, а) и врожденными структурными миопатиями (рис. 3, б).

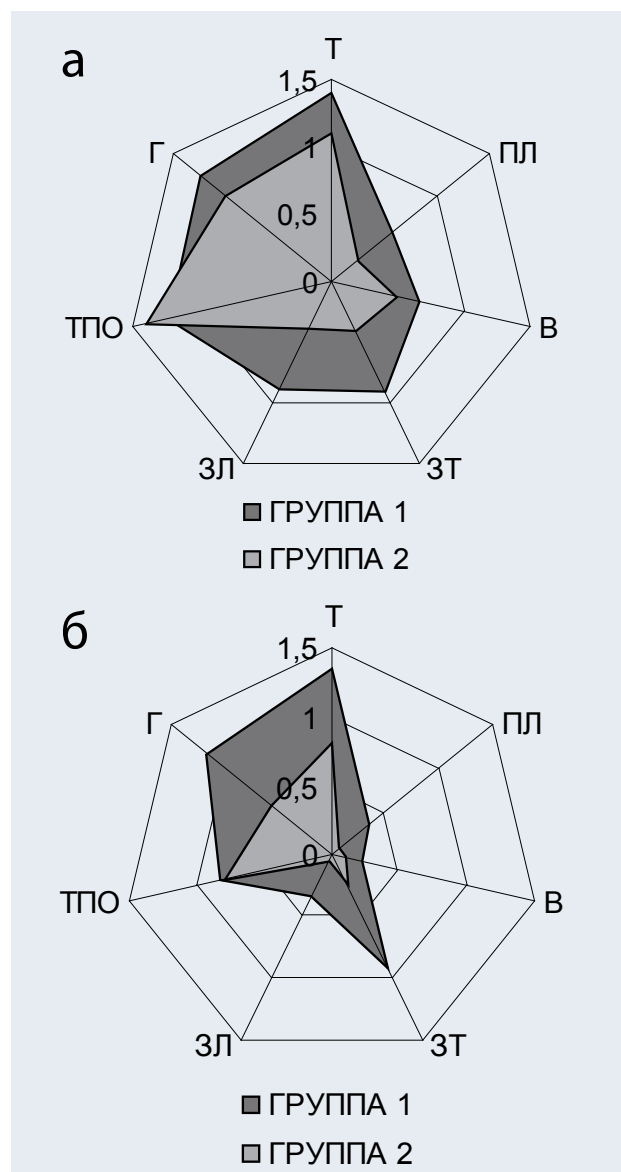


Рис. 3. Выявленность нейропсихологических синдромов у больных с прогрессирующими мышечными дистрофиями (ПМД; а) и врожденными структурными миопатиями (ВСМ; б) 1-й и 2-й групп.

Мы надеемся, что проведенное нами нейропсихологическое исследование позволяет определить характер нарушений нервно-психического развития пациентов с прогрессирующими миодистрофиями

и врожденными структурными миопатиями и в дальнейшем, возможно, применить адекватные методы психолого-педагогической коррекции для улучшения социальной адаптации детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мамайчук И.И.* Психокоррекционные технологии для детей с проблемами в развитии. СПб: Речь 2006; 400. (Mamaychuk I. I. Psychocorrection technology for children with developmental problems. St-Petersburg: Rech' 2006; 400.)
2. *Троицкая Л.А.* Особенности эмоциональной сферы и познавательной деятельности у детей и подростков в норме и при патологии ЦНС: Автореф. дисс. ... д-ра психол. наук. М 2009; 42. (Troitskaya L.A. Features of the emotional sphere and cognitive activity in children and adolescents in health and disease of the CNS: Avtoref. diss. ... d-ra psychol. Moscow 2009; 42.)
3. *Ерохина В.А., Троицкая Л.А., Николаева Е.А.* Особенности когнитивной сферы у детей и подростков с митохондриальными заболеваниями. Рос вестн перинатол и педиат 2012; 4: 2: 76—79. (Erokhina V.A., Troitskaya L.A., Nikolaeva E.A. Specific features of the cognitive sphere in children and adolescents with mitochondrial diseases. Ros vestn perinatol i pediat 2012; 4: 2: 76—79.)
4. *Сухоруков В.С., Харламов Д.А.* Врожденные миопатии. М 2010; 155. (Sukhorukov V. S., Kharlamov D. A. Congenital myopathy. Moscow 2010; 155.)
5. *Bresolin N., Castelli E., Comi P. et al.* Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. Neuromusc Disord 1994; 4: 359—369.
6. *Zellweger H., Niedermeyer E.* Central nervous system manifestations in childhood muscular dystrophy (CMD) I. Ann Paediat 1965; 205: e 25—42.
7. *Emery A.E.H., Skinner R., Holloway S.* A study of possible heterogeneity in Duchenne muscular dystrophy. Clin Genet 1979; 15: 444—449.
8. *Bushby K.M.D., Appleton R., Anderson L.V.B. et al.* Deletion status and intellectual impairment in Duchenne muscular dystrophy. Dev Med Child Neurol 1995; 37: 260—269.
9. *Waite A., Brown S.C., Blake D.J.* The dystrophin-glycoprotein complex in brain development and disease. Trends Neurosci 2012; 35: 8: 487—496.
10. *Лурия А.Р.* Основы нейропсихологии. Учебное пособие. М: Академия 2006; 384. (Luria A.R., Fundamentals of neuropsychology. Textbook. Moscow: Akademia 2006; 384.)
11. *Ахутина Т.В., Пылаева Н.М.* Преодоление трудностей учения: нейропсихологический подход. СПб: Питер 2008; 320. (Akhutina T.V., Pylaeva N.M. Overcoming the difficulties of the exercise: neuropsychological approach. St-Petersburg: Piter 2008; 320.)
12. *Глозман Ж.М.* Нейропсихология детского возраста. Учебное пособие. М: Академия 2009; 272. (Glozman Zh.M. Neuropsychology of childhood. Textbook. Moscow: Akademia 2009; 272.)

Поступила 02.10.14

Отклонения в состоянии здоровья детей, ассоциированные со стойкой гиперплазией вилочковой железы

Я.В. Ворopaева

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Children's abnormalities associated with persistent thymic hyperplasia

Ya.V. Voropaeva

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Неоднократно обращалось внимание на сочетание стойкой гиперплазии вилочковой железы (код E32.0 по МКБ-10) с морфологическими и/или функциональными отклонениями со стороны нервной, эндокринной и иммунной систем, различными пороками развития, а также рядом других отклонений в состоянии здоровья у детей. Проведено ретроспективное контролируемое исследование по базе компьютерного мониторинга диспансеризации детей декретированных возрастов. Выявлено, что у детей с диагностированным увеличением вилочковой железы достоверно больше отклонений в состоянии здоровья (функциональных и хронических), чем в группе сравнения, а также достоверно чаще, чем в группе сравнения, отмечается наличие некоторых состояний и нозологических форм. Все эти отклонения в состоянии здоровья, как и стойкая гиперплазия вилочковой железы, характеризуются наличием отягчающих факторов в процессе онтогенеза. Таким образом, ассоциация стойкой гиперплазии вилочковой железы с другими отклонениями в состоянии здоровья является следствием воздействия сходных факторов, т.е. нельзя исключить, что увеличение объема и массы тимуса выше предельных возрастных значений, с сохранением нормальной гистоархитектоники вилочковой железы, возникает в результате совместного действия генетических и средовых факторов.

Ключевые слова: дети, вилочковая железа, гиперплазия вилочковой железы, сочетанные заболевания.

Attention has been repeatedly drawn to the fact that persistent thymic hyperplasia (ICD-10 E32.0) is concurrent with morphological and/or functional disturbances of the nervous, endocrine, and immune systems, with various malformations and a number of other abnormalities in children. A retrospective controlled study was conducted through computer monitoring of the screenings of children of decreed ages. Children diagnosed with thymic enlargement have been found to have significantly more (functional and chronic) diseases and some conditions and nosological entities than the comparison group. All these abnormalities, as persistent thymic hyperplasia, are characterized by the presence of aggravating factors during ontogenesis. Thus, the association of persistent thymic hyperplasia with other abnormalities is due to the influence of similar factors, i.e. the fact that the increase in the volume and weight of the thymus above the limiting age values with maintenance of its normal histoarchitectonics arises from the joint action of genetic and environmental factors must not be ruled out.

Key words: children, thymus, thymic hyperplasia, comorbidities.

В многочисленных исследованиях неоднократно обращалось внимание на сочетание стойкой гиперплазии вилочковой железы (код E32.0 по МКБ-10) с морфологическими и/или функциональными отклонениями со стороны нервной, эндокринной и иммунной систем, различными пороками развития, а также рядом других отклонений в состоянии здоровья у детей. Подобный полиморфизм клинических проявлений позволяет предположить у детей с большим тимусом наличие особенностей в процессе формирования организма на ранних этапах онтогенеза [1]. В качестве воздействующих средовых факторов нельзя исключить гелиогеофизические. В ходе изучения возможного влияния геомагнитного

поля на формирование вилочковой железы в периоды эмбриофетогенеза [2, 3] проведен анализ встречаемости сочетанных диагнозов в двух выборках детей: с диагностированным стойким увеличением вилочковой железы и в группе сравнения.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное контролируемое исследование. Сведения о состоянии здоровья детей получены из федеральной базы деперсонифицированных данных мониторинга диспансеризации декретированных возрастов (1, 3, 6, 7, 10, 12, 14–17 лет), сформированной на основе многоуровневой системы регистров [4] в ходе диспансерных профилактических осмотров 2002 г. и 2005–2010 гг. Данные аккумулировались в Центре мониторинга диспансеризации детского населения Московского НИИ педиатрии и детской

© Я.В. Ворopaева, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:89–92

Адрес для корреспонденции: Ворopaева Яна Валерьевна — зав. кабинетом телемедицины Научно-исследовательского клинического института педиатрии

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

хирургии (в настоящее время Научно-исследовательский клинический институт педиатрии) на основании приказов Минздрава России от 15.03.2002 г. № 81 и Минздравсоцразвития России от 9 декабря 2004 г. № 310. При формировании выборки для исключения попадания в исследуемые группы карт одних и тех же детей, осммотренных в разные годы, дубли карт отслеживались путем сравнения идентификационных кодов.

Сформированы две группы: группа исследования и группа сравнения. Исследуемая группа формировалась с помощью SQL-запросов путем создания выборки из базы диспансеризации данных детей с диагнозом «гиперплазия вилочковой железы» (код E32.0 по МКБ-10). Размер группы сравнения определялся размером группы исследования в год осмотра. Для формирования данной группы в SQL-запросе использовался генератор случайных чисел (random), т.е. из всей федеральной базы выбирались случайным образом дети, чьи данные соответствовали следующим критериям: возраст от 0 лет до 3 лет включительно (поскольку среди детей с гиперплазией вилочковой железы преобладают дети до 3 лет [5]), отсутствие в карте кода «E32.0» — стойкая гиперплазия вилочковой железы, наличие диагностированных отклонений в состоянии здоровья. Количество детей в группах исследования и сравнения представлены в табл. 1.

Обработка данных проводилась с использованием средств MS SQL, MS Excel. Для анализа полученных данных применялись аналитические методы индуктивной статистики. Оценка различий осуществлялась с помощью непараметрического критерия Пирсона (χ^2). Различия между группами считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализировано число диагнозов, приходящихся на одного ребенка. Выявлено, что в группе сравне-

ния у большинства детей (70%) имел место один диагноз и лишь у 30% детей два диагноза и более, в группе исследования на одного ребенка в 1,7 раза чаще приходится два диагноза, более чем в 3 раза чаще — три диагноза, в 6,4 раза чаще — четыре диагноза и в 12 раз чаще — пять диагнозов (табл. 2).

При анализе карт группы исследования по средним значениям за 9 лет выявлено, что среди диагнозов, сочетанных со стойкой гиперплазией вилочковой железы, по частоте встречаемости на первом месте находятся отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (253,1%), на втором месте — болезни нервной системы (237,1%), на третьем месте — врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения (161,9%), на четвертом месте — болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (107,8%), на пятом месте — болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (99,2%).

В группе сравнения на первое место также занимали отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (286,5%), второе место — болезни нервной системы (283,1%), третье место — болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (138,3%), четвертое место — врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения — 104,7%, на пятом месте болезни органов пищеварения (87,8%). В группе исследования (у детей с увеличенным тимусом) врожденные аномалии и пороки развития выявлены достоверно чаще ($\chi^2=56,4$, $p<0,0001$), чем в группе сравнения. При более детальном исследовании выявлено, что такая разница в частотах возникла за счет врожденных аномалий (пороков развития) системы кровообращения: в группе исследования они составили 74,4%, что достоверно

Таблица 1. Размеры группы исследования и группы сравнения

Группа	2002 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	Всего
Группа исследования (дети со стойкой гиперплазией вилочковой железы)	2466	625	474	398	299	416	321	4999
Группа сравнения (дети с выявленными отклонениями в состоянии здоровья)	2466	625	474	398	296	416	321	4996

Таблица 2. Количество диагнозов у детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы и у детей с выявленными отклонениями в состоянии здоровья

Число диагнозов	Группа исследования (дети со стойкой гиперплазией вилочковой железы)		Группа сравнения (дети с выявленными отклонениями в состоянии здоровья)		достоверность различий	
	на 1000 осммотренных	%	на 1000 осммотренных	%	χ^2	p
Один	254,7	25	699,0	70	717,8	<0,001
Два	355,1	36	213,4	21	137,4	<0,001
Три	224,8	22	60,6	6	413,9	<0,001
Четыре	109,4	11	17,0	2	316,5	<0,001
Пять	56,0	6	4,4	0	212,2	<0,001

Таблица 3. Размеры группы исследования и группы сравнения

Код МКБ-10	Подкласс МКБ-10	Группа исследования	Группа сравнения	χ^2	p
D50 — D53	Анемии, связанные с питанием	90,0	160,1	87,9	<0,001
G93	Другие поражения головного мозга	155,4	198,2	22,2	0,00002
G20 — G26	Экстрапирамидные и другие двигательные нарушения	20,2	7,2	29,4	<0,001
I30 — I52	Другие болезни сердца	48,4	12,2	103,7	<0,001
I42 — I42.9	Кардиомиопатия (все)	23,8	6,8	45,4	<0,001
J40 — J47	Хронические болезни нижних дыхательных путей	16,2	4,4	32,3	<0,001
M40 — M43, M50 — M54	Дорсопатии	18,2	5,8	30,6	<0,001
N40 — N51	Болезни мужских половых органов	10,0	18,0	11,9	0,00264
P20 — P29	Дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода	68,0	40,0	33,8	<0,001
Q20 — Q28	Врожденные аномалии (пороки развития) системы кровообращения	80,2	31,6	99,1	<0,001
Q30 — Q34	Врожденные аномалии (пороки развития) органов дыхания	5,8	1,2	13,8	0,00103

больше ($\chi^2=81,2$; $p<0,0001$), чем в группе сравнения (31,6‰), а также врожденных аномалий органов дыхания, частота которых составила соответственно 11,6 и 1,2‰ ($\chi^2=40,3$; $p<0,0001$). Кроме того, у детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы частота болезней системы кровообращения также была достоверно выше, чем у детей из группы сравнения: ($\chi^2=93,71$, $p<0,0001$).

Наряду с анализом по классам болезней рассмотрены отдельные подклассы и нозологические формы у детей с увеличенным тимусом и у детей в группе сравнения. В группе исследования достоверно преобладали дорсопатии, хронические болезни нижних дыхательных путей, врожденные аномалии системы кровообращения и органов дыхания, различные виды кардиомиопатий (табл. 3). Полученные в процессе анализа результаты позволяют высказать мнение, что перечисленные состояния и заболевания ассоциированы с увеличением вилочковой железы, представляя собой, в части случаев, признаки нарушения эмбрио- или органогенеза.

В литературе уже звучало мнение, что врожденная тимомегалия (синоним стойкой гиперплазии вилочковой железы) является одним из симптомов поражения нервной, эндокринной, иммунной систем, и этот патологический комплекс предложено именовать нервно-эндокринно-иммунным синдромом с тимомегалией. Он может быть изолированным или сочетаться с другими проявлениями дизэмбриогенеза. Высказывается предположение о нарушении формообразования на очень ранней стадии эмбриогенеза, что связывают с нарушениями в системе регуляции органогенеза, возможно с участием Нох-генов [1]. Поэтому нельзя исключить, что увеличение объема

и массы тимуса выше предельных возрастных значений, с сохранением нормальной гистоархитектоники вилочковой железы возникает в результате совместного действия генетических и средовых факторов. Как известно, рассмотренные отклонения в состоянии здоровья, включая стойкую гиперплазию вилочковой железы, характеризуются наличием негативных факторов в процессе онтогенеза: отягощенный семейный анамнез, возраст и хронические заболевания матери, патологическое течение беременности и родов, нарушение фетоплацентарного кровообращения (хроническая гипоксия в антенатальном периоде), патологическое течение родов и раннего постнатального периода, факторы физической и химической природы (производственные вредности).

ВЫВОДЫ

Многолетнее популяционное ретроспективное контролируемое исследование, проведенное на большом материале по данным мониторинга диспансеризации детского населения, в ходе изучения возможного влияния геомагнитного поля на формирование вилочковой железы в периоды эмбриофетогенеза, подтверждает результаты, полученные ранее разными авторами:

1. В группе исследования (у детей с диагностированным увеличением вилочковой железы) выявляется достоверно больше отклонений в состоянии здоровья (функциональных и хронических), чем в группе сравнения.

2. В группе исследования достоверно чаще, чем в группе контроля, отмечается наличие дорсопатий, хронических болезней нижних дыхательных пу-

тей, врожденных аномалий системы кровообращения и органов дыхания, различных видов кардиомиопатий.

3. Стойкая гиперплазия вилочковой железы ассо-

циирована с различными отклонениями в состоянии здоровья, что может определяться воздействием сходных факторов среды в разные периоды онтогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьменко Л.Г. Концептуальный взгляд на генез врожденной тимомегалии. Педиатрия 2012; 3: 37—43. (Kuz'menko L.G. Conceptual view of the genesis of congenital thymomegaly. *Pediatrics* 2012; 3: 37—43.)
2. Воронаева Я.В., Кузьменко Л.Г., Чибисов С.М. др. Период эмбриофетогенеза человека: влияние внешних факторов, таких как гелиогеомагнитная обстановка, на формирование тимуса. Здоровье и образование в XXI веке 2011; 13: 1: 50—51. (Voropaeva Y.V., Kuz'menko L.G., Chibisov S.M. et al. Period embryofetogenesis man: the influence of external factors such as heliogeomagnetic situation, the formation of the thymus. *Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke* 2011; 13: 1: 50—51.)
3. Воронаева Я.В., Кузьменко Л.Г. Геолиогеофизические воздействия как возможные факторы влияния на формирование тимуса в период эмбриофетогенеза. Мат. V российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М 2006; 297. (Voropaeva YA.V., Kuz'menko L.G. Impact of Heoliogeomagnetic fields in as possible influences on the formation of the thymus in the period embryofetogenesises. V Rossiyskiy kongress «Sovremennyye tekhnologii v pediatrii i detskoй khirurgii». Moscow 2006; 297.)
4. Кобринский Б.А. Автоматизированные регистры медицинского назначения: теория и практика применения. М 2011; 73—74. (Kobrinskiy B. A. Automated medical purpose registers: Theory and Practice. Moscow 2011; 73—74.)
5. Воронаева Я.В., Кузьменко Л.Г. Распространенность болезней вилочковой железы у детей в Российской Федерации. Рос вестн перинатол и педиат 2012; 2: 99—103. (Voropaeva YA.V., Kuz'menko L.G. Prevalence of diseases of the thymus gland in children in the Russian Federation. *Ros vestn perinatol i pediat* 2012; 57: 2: 99—103.)

Поступила 23.09.14

Силденафил в лечении артериальной легочной гипертензии

О.С. Грознова, И.В. Леонтьева, О.В. Тодорова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension

O.S. Groznova, I.V. Leontyeva, O.V. Todorova

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Представлено клиническое наблюдение применения ингибитора фосфодиэстеразы-5 (силденафила) в длительном контролируемом катамнезе у больной с первичной легочной гипертензией. Применение силденафила в качестве монотерапии легочной гипертензии в течение 6 лет имело значительный положительный эффект в виде уменьшения функционального класса легочной гипертензии с 3-го до 1-го, увеличения толерантности к физической нагрузке, улучшения эхокардиографических показателей и биохимических маркеров (мозговой натрийуретический пептид), увеличения потребления кислорода при проведении кардиореспираторного теста.

Ключевые слова: дети, легочная артериальная гипертензия, распространенность, классификация, клиническая картина, лечение, ингибитор фосфодиэстеразы-5, силденафил, кардиореспираторный тест.

The paper describes the clinical use of a phosphodiesterase 5 inhibitor (sildenafil) in a patient with primary pulmonary hypertension during a long-term controlled follow-up. The 6-year use of sildenafil as monotherapy for pulmonary hypertension had a significant positive effect as a decrease in the functional class of pulmonary hypertension from 3 to 1, an increase in exercise tolerance, improvements in echocardiographic parameters and biochemical markers (brain natriuretic peptide), and a rise in oxygen uptake during cardiorespiratory testing.

Key words: children, pulmonary hypertension, prevalence, classification, clinical picture, treatment, phosphodiesterase 5 inhibitor, sildenafil, cardiorespiratory test.

Распространенность и частота встречаемости легочной гипертензии в детской популяции до сих пор достоверно не определена: до настоящего времени данные, полученные по разным странам и различным регистрам, отличаются друг от друга. Согласно национальному регистру Нидерландов, совокупная частота встречаемости легочной гипертензии любой этиологии составляет 63,7 на 1 000 000 детей [1]. Наибольшую распространенность имеет персистирующая легочная гипертензия новорожденных и транзиторная легочная гипертензия на фоне врожденного порока сердца (30,1 и 21,9 на 1 000 000 соответственно) [1]. Распространенность идиопатической артериальной легочной гипертензии, по данным национального регистра Великобритании, составляет 2,1 на 1 000 000 [2]. По данным французского национального регистра, распространенность хронической легочной гипертензии составляет 3,7 на 1 000 000 [3].

Клиническая классификация легочной гипер-

тензии претерпевает постоянные изменения в связи с улучшением понимания патогенетических механизмов формирования заболевания. Последние изменения были внесены в 2013 г. [4]. Классификация выглядит следующим образом:

А. Легочная артериальная гипертензия:

1) идиопатическая (первичная);

2) семейная (наследственная);

3) ассоциированная с: врожденными пороками сердца, системными заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, портальной гипертензией, системно-легочным шунтом, другими заболеваниями (в том числе гемоглобинопатии, спленэктомия, болезни накопления, болезнь Гоше, миелопролиферативные заболевания, наследственная геморрагическая телеангиэктазия); патологией вен и капилляров; персистирующая легочная гипертензия новорожденных.

Б. Легочная гипертензия на фоне заболеваний левых отделов сердца.

В. Легочная гипертензия на фоне заболеваний легких и гипоксии.

Г. Легочная гипертензия на фоне хронических тромбозэмболических заболеваний.

Д. Связанная с лекарственными и токсическими воздействиями.

Клиническая картина легочной гипертензии у детей включает следующие симптомы: одышка, та-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:93–97

Адрес для корреспонденции: Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., в.н.с. отделения патологии сердечно-сосудистой системы НИКИ педиатрии
Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., рук. того же отделения
Тодорова Оксана Викторовна — клинический ординатор указанного учреждения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

хикардия, цианоз, синкопальные состояния, боль в грудной клетке, пульсация во втором межреберье, акцент II тона над легочной артерией, шум недостаточности клапана легочной артерии, шум трикуспидальной недостаточности, периферические отеки. Методы обследования больных включают электрокардиограмму, эхокардиографию, катетеризацию правых отделов сердца, магнитно-резонансную томографию органов грудной клетки, кардиореспираторный тест, биохимические показатели (мозговой натрийуретический пептид и промозговой натрийуретический пептид).

Лечение артериальной легочной гипертензии претерпело значительные изменения, особенно в последнее десятилетие. Появился целый спектр специфических препаратов, снижающих давление в малом круге кровообращения: блокаторы эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, простаноиды. Разработаны и клинически исследованы различные схемы лечения больных, однако, учитывая относительно недолгую историю применения препаратов, остаются актуальными вопросы длительной выживаемости пациентов, особенно страдающих первичной легочной гипертензией. С целью демонстрации применения ингибитора фосфодиэстеразы-5 (силденафила) в длительном контролируемом катамнезе у больной с первичной легочной гипертензией представлено данное клиническое наблюдение.

Пациентка Е., 19 лет, наблюдающаяся в отделении кардиологии с диагнозом: первичная артериальная легочная гипертензия 3-й класс (ВОЗ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIА — Б степени 3-й функциональный класс с возраста 5 лет.

Наследственный анамнез отягощен по ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, алиментарному ожирению, пиелонефриту. Из анамнеза жизни известно, что девочка от шестой беременности, третьих физиологических родов на 40 неделе: первая и вторая беременности закончились родами (дети здоровы), третья, четвертая и пятая — выкидыши на ранних сроках; беременность протекала с токсикозом первой половины. Девочка закричала сразу, масса при рождении 3500 г, длина тела 51 см. Раннее развитие без особенностей.

С 3 мес жизни до 4 лет с частотой 1 раз в 3—6 мес девочка болела острыми респираторными заболеваниями, которые протекали с явлениями дыхательной недостаточности, в связи с чем ребенок неоднократно госпитализировался в стационар с диагнозом острого бронхита, где на фоне симптоматической терапии состояние стабилизировалось. Электрокардиография не проводилась. В 4 года состояние девочки резко ухудшилось. После незначительной физической нагрузки появлялась одышка, цианоз носогубного треугольника, бледность, вялость, и родители обратились в детскую областную больницу по месту жительства.

При обследовании выявлены признаки перегрузки правых отделов сердца по данным ЭКГ; на рентгенограмме органов грудной клетки отмечена кардиомегалия; эхокардиография выявила выраженное расширение правого желудочка до 41 мм (норма до 12 мм), расчетное давление в легочной артерии составило 85 мм рт.ст. (норма до 35 мм рт.ст.), фракция выброса — 69% (нормальное значение). Данные о врожденном пороке сердца не получены. Кроме того, было проведено зондирование правых отделов сердца — давление в правом желудочке и легочной артерии 90/50 мм рт.ст. (при возрастной норме до 30/8 мм рт.ст.). Назначен дигоксин, курантил. Для уточнения диагноза и выбора тактики лечения направлена в отделение кардиологии нашего института.

К моменту поступления в наше отделение в возрасте 5 лет состояние девочки ухудшилось: выросла одышка (не могла подниматься по лестнице, ходила очень медленно), периодически при напряжении появлялся цианоз губ и акроцианоз. Мать носила ребенка на руках. При поступлении отмечался периорбитальный цианоз, частота дыхания 38 в минуту, пульс 140 в минуту, артериальное давление 92/52 мм рт.ст., печень выступала из-под края реберной дуги на 4,5 см. Таким образом, клиническая картина соответствовала признакам хронической сердечной недостаточности 2Б-3 степени, легочная гипертензия 3-го функционального класса (согласно классификации, рекомендованной ВОЗ). Легочная гипертензия 3-го функционального класса имеет следующие характеристики — заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов легочной гипертензии.

На ЭКГ — отклонение электрической оси сердца вправо. Признаки перегрузки правого желудочка и правого предсердия. Ишемические изменения миокарда. На эхокардиограмме выявлены признаки высокой легочной гипертензии, гипертрофия миокарда правого желудочка, выраженная дилатация правого желудочка, трикуспидальная регургитация 2-й степени; давление в правом желудочке 76 мм рт.ст., расчетное систолическое давление в легочной артерии — 91 мм рт.ст., фракция выброса — 86%.

На рентгенограмме органов грудной клетки очаговых инфильтративных теней нет, легочный рисунок обеднен по периферии. Кардиторакальный индекс 56%. По левому контуру выбухает дуга *a.pulmonale*. Заключение: признаки легочной гипертензии. На компьютерной томографии — данных о патологии бронхолегочной системы не получено. Заключение: легочная гипертензия, умеренное увеличение размеров сердца.

Биохимический анализ крови, коагулограмма, об-

щий клинический анализ крови, общий клинический анализ мочи — без патологических изменений.

Уточнялся генез легочной гипертензии, с этой целью по данным эхокардиографии исключены врожденные пороки сердца и отвергнута ассоциация легочной гипертензии с врожденным пороком сердца. По данным компьютерной томографии и рентгенографии органов грудной клетки исключена патология бронхолегочной системы. Кроме того, была исключена патология левых отделов сердца. Учитывая нормальные показатели клинического, биохимического анализов крови, исключены системные заболевания, сопровождающиеся легочной гипертензией.

Таким образом, на основании результатов проведенного обследования был поставлен диагноз: первичная легочная гипертензия, артериальная форма 3-й функциональный класс (по классификации легочной гипертензии), хроническая сердечная недостаточность 2Б — 3-й степени 3-й функциональный класс (по классификации сердечной недостаточности).

В отделении проводилась коррекция терапии хронической сердечной недостаточности и легочной гипертензии: дигоксин 0,06 мг×2 раза в день, коринфар по 1/2 таблетки 3 раза в день, триампур по 1/2 таблетки 3 раза в день, аспирин в микродозах. Девочке был назначен капотен в дозе 0,5 мг/кг в сутки, но препарат отменен в связи с возникшей ортостатической гипотензией. Возможности назначения специфического препарата в тот период (90-е годы XX века) не было.

На фоне терапии несколько уменьшились явления хронической сердечной недостаточности, проявления легочной гипертензии оставались в прежнем объеме. В дальнейшем девочка наблюдалась в нашем институте в среднем 2 раза в год. До 13-летнего возраста состояние медленно ухудшалось. К 13 годам цианоз

носил постоянный характер, наблюдалась одышка при незначительной физической активности, пастозность передней брюшной стенки, отеки ног, тошнота, резкое снижение толерантности к физической нагрузке, что соответствует 3-4-му функциональному классу легочной гипертензии, хронической сердечной недостаточности 2Б — 3-й степени.

При обследовании на ЭКГ отмечалось отклонение электрической оси сердца вправо, перегрузка правого предсердия и правого желудочка, выраженные нарушения процессов реполяризации в миокарде желудочков (рис. 1).

На рентгенограмме органов грудной клетки: грудная клетка асимметричная. Прозрачность легочных полей повышена. Легочный кровоток усилен, обеднен на периферии, выражена деформация сосудов. Правый корень расширен, укорочен, левый за тенью сердца. Кардиоторакальный индекс — 64%, индекс Мура — 40%. Выбухает дуга легочной артерии (рис. 2).

Допплерэхокардиография — выросла дилатация правого желудочка до 56 мм (норма до 15 мм), давление в правом желудочке 91 мм рт.ст., диаметр легочной артерии 30 мм, градиент сброса на легочной артерии 56 мм рт.ст., расчетное давление в легочной артерии 106 мм рт.ст., конечный диастолический диаметр левого желудочка 35 мм, фракция выброса — 60%. Выраженное ремоделирование миокарда.

Произведена катетеризация правых отделов сердца: давление в правом желудочке — 99/59 мм рт.ст. (среднее 74 мм рт.ст.), давление в легочной артерии — 97/59 мм рт.ст. (среднее 73 мм рт.ст.). Верифицирована легочная гипертензия. Сатурация кислорода

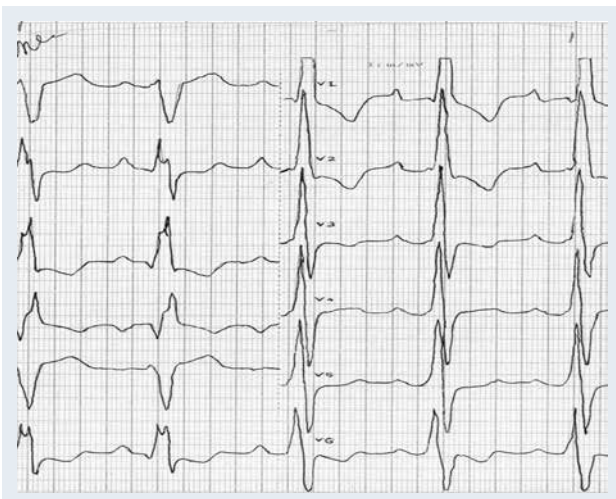


Рис. 1. ЭКГ больной с первичной легочной гипертензией. Выраженная перегрузка правого желудочка, правого предсердия, нарушение процесса реполяризации миокарда.



Рис. 2. Рентгенограмма больной с первичной легочной гипертензией. Кардиомегалия за счет увеличения правых и левых отделов сердца.

— 63,3%. Потребление кислорода в покое резко снижено до 650 мл/мин/кг.

Таким образом, стандартная терапия легочной гипертензии была неэффективна.

В это время появились первые пилотные исследования, доказавшие эффективность ингибиторов фосфодиэстеразы-5 для лечения артериальной легочной гипертензии у детей. Больная приняла участие в «Рандомизированном двойном слепом, с подбором доз, в параллельных группах, плацебо-контролируемом исследовании препарата силденафил для приема внутрь у детей в возрасте 1–16 лет с легочной артериальной гипертензией» согласно протоколу A1481131 (фаза 2), а затем в «Мультицентровом, длительном исследовании безопасности перорального лечения силденафилом больных, закончивших первое исследование» согласно протоколу A1481156 (фаза 3).

В 13-летнем возрасте девочка начала прием силденафила в стартовой дозе 1 мг/кг в сутки с повышением до 3 мг/кг в сутки. Уже через 1 мес от начала приема отмечено субъективное улучшение самочувствия: уменьшились одышка, цианоз, стала ходить быстрее, исчезли отеки, тошнота, а через 2 мес стала посещать школу 2 раза в неделю, часто болела острыми респираторными заболеваниями, но без признаков дыхательной недостаточности. Т. е. состояние соответствовало 2-му функциональному классу легочной гипертензии.

При динамическом наблюдении проведена оценка следующих параметров: одышка через 5 мес после начала приема силденафила уменьшилась с 4 до 3 баллов, а через год она составляла 1 балл, — что соответствует параметру «очень легкая», согласно 10-балльной шкале Борга. Динамика параметров мозгового натрийуретического пептида: на фоне терапии отмечена нормализация показателей через 8 месяцев (со 111 пг/мл до менее 0,6 пг/мл), в 2 раза уменьшился уровень промозгового натрийуретического пептида (NT-Pro) BNP (с 857 до 445 пг/мл).

При оценке эхокардиографических параметров в динамике с момента начала приема силденафила отмечено снижение показателей размеров и давления в правом желудочке, а также градиента на трикуспидальном клапане и легочной артерии. Правый желудочек до 51 мм (норма до 15 мм), давление в правом желудочке — 75 мм рт.ст., градиент сброса на легочной артерии 45 мм рт.ст., расчетное давление в легочной артерии 90 мм рт.ст., конечный диастолический диаметр левого желудочка 38 мм, фракция выброса — 63%. Выраженное ремоделирование миокарда (рис. 3).

Катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии: давление в легочной артерии — 86/45 мм рт.ст. (среднее 68 мм рт.ст.).

Выявлена четкая положительная динамика по результатам пробы с дозированной физической

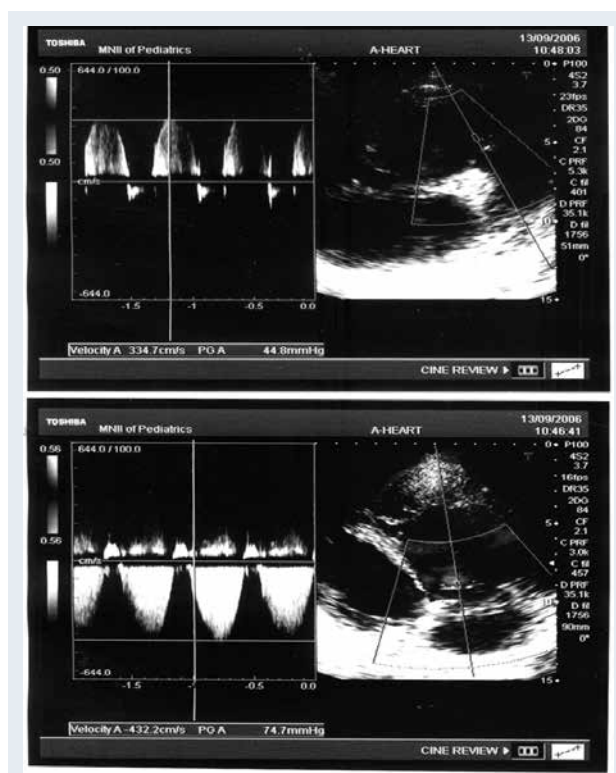


Рис. 3. Допплерэхокардиография больной с первичной легочной гипертензией.

На верхнем снимке — поток крови на клапане легочной артерии с выраженным сбросом крови на клапане, на нижнем — выраженная регургитация на трикуспидальном клапане.

нагрузкой и оценкой потребления кислорода. Отмечено увеличение толерантности к физической нагрузке и увеличение потребления кислорода. Через год от начала приема силденафила потребление кислорода при физической нагрузке увеличилось с 650 до 840 мл/мин/кг (рис. 4).

Через 2 года от начала приема силденафила девочка смогла каждый день посещать школу, закончила 9 классов. Поступила и закончила техникум (ходила туда каждый рабочий день пешком 15 мин в один конец). При значительном повышении физической нагрузки (поход с рюкзаком) у больной появлялись тошнота, одышка, отеки ног; после приема мочегонных и коринфара состояние нормализовалось. Состояние соответствует 1-му функциональному классу легочной гипертензии, т. е. отсутствуют ограничения, а именно привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения.

Таким образом, на фоне терапии наблюдалось улучшение в виде повышения толерантности к физической нагрузке, уменьшения одышки и признаков хронической сердечной недостаточности, что является доказательством эффективности применения ингибиторов фосфодиэстеразы-5 по результатам 6-летнего наблюдения у больной с первичной легочной гипертензией.

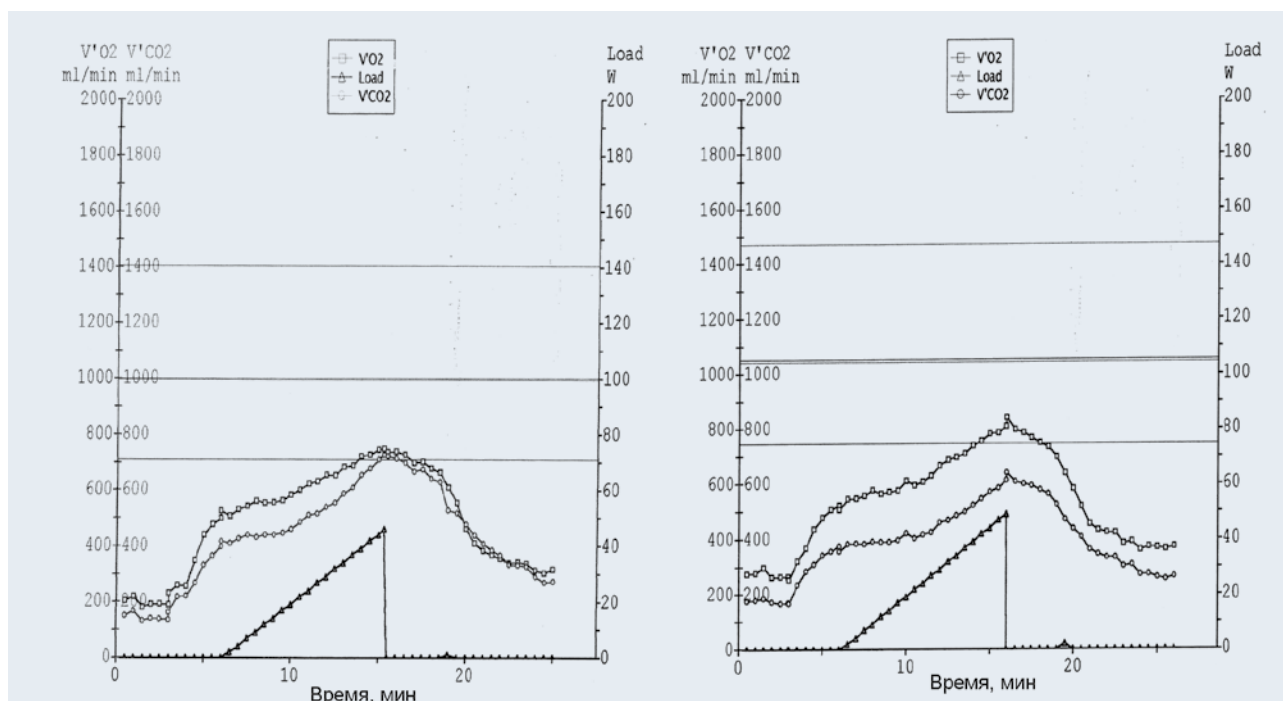


Рис. 4. Кардиореспираторный тест больной с первичной легочной гипертензией до начала лечения силденафилом (слева) и через год (справа).

Отмечено небольшое увеличение переносимой физической нагрузки, повышение потребления кислорода, «расхождение» кривых кислорода и углекислого газа на фоне лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. van Loon R.L., Roofthoof M.T., Hilleg H.L. et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011; 124: 16: 1755—1764.
2. Moledina S., Hislop A.A., Foster H. et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010; 96: 17: 1401—1406.
3. Fraisse A., Jais X., Schleich J.M. et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 2: 66—74.
4. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 25 (Suppl): D34—41.

Поступила 29.09.14

Классический узелковый полиартериит: клиническое наблюдение у ребенка раннего возраста

И.Л. Алимova, Н.Б. Пашинская, О.П. Никонова, А.Н. Евдокимов

Смоленская государственная медицинская академия; Смоленская областная детская клиническая больница; Смоленский областной институт патологии

Classical polyarteritis nodosa in an infant

I.L. Alimova, N.B. Pashinskaya, O.P. Nikonova, A.N. Evdokimov

Smolensk State Medical Academy; Smolensk Regional Children's Clinical Hospital; Smolensk Regional Institute of Pathology

Освещены современные подходы к диагностике и лечению узелкового полиартериита у детей. Клиническое наблюдение демонстрирует трудности диагностики, связанные с неспецифичностью начальных симптомов заболевания, полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием специфических морфологических и аортографических маркеров. Диагноз устанавливался методом исключения различных ревматических, инфекционных и онкологических заболеваний. Особенностью данного клинического случая явилось тяжелое течение классического узелкового полиартериита, протекавшего с церебральными сосудистыми кризами у ребенка раннего возраста с отягощенной наследственностью.

Ключевые слова: дети, узелковый полиартериит, диагностика, лечение.

The article presents current approaches to diagnosing and treating polyarteritis nodosa in children. This clinical case demonstrates diagnostic difficulties associated with the nonspecificity of initial symptoms of the disease, with the polymorphism of its clinical manifestations, and with the absence of specific morphological and aortographic markers. The diagnosis was made by excluding various rheumatic, infectious, and neoplastic diseases. The peculiarity of this clinical case was the severe course of classical polyarteritis nodosa accompanied by cerebral vascular crises in an infant with a compromised family history.

Keywords: children, polyarteritis nodosa, diagnosis, treatment.

Узелковый полиартериит (син.: болезнь Куссмауля—Мейера) — острое, подострое или хроническое заболевание, в основе которого лежит поражение периферических и висцеральных артерий преимущественно мелкого и среднего калибра, развитие деструктивно-пролиферативного васкулита и последующей периферической и висцеральной ишемии [1]. В современной номенклатуре системных васкулитов (СНСС, 2012) узелковый полиартериит относится к некротизирующим васкулитам средних или мелких артерий без гломерулонефрита или поражения артериол, капилляров, венул, не ассоциированным с антителами к цитоплазме нейтрофилов [2]. Как и большинство системных васкулитов, узелковый полиартериит входит в группу системных пора-

жений соединительной ткани и имеет код по МКБ-10 M30.0.

В детском возрасте выделяют два варианта заболевания: классический узелковый полиартериит с преимущественным поражением периферических сосудов и ювенильный полиартериит с преимущественным поражением периферических сосудов, гиперергическим компонентом, возможным формированием очагов некрозов кожи и слизистых оболочек, а также гангрены дистальных отделов конечностей [3]. У детей распространенность узелкового полиартериита неизвестна, однако в последние годы отмечена тенденция к увеличению заболеваемости, как и в целом при заболеваниях из группы системных васкулитов [4]. Узелковый полиартериит развивается в любом возрасте, факторами риска тяжелого течения и неблагоприятного прогноза являются ранний возраст и мужской пол пациента [1, 3].

Этиология заболевания до конца неизвестна, предполагается, что практически любые инфекционные агенты (вирусы гепатита В и С, краснухи, цитомегаловирус, герпесвирус, парвовирус, ВИЧ) могут вызывать развитие заболевания. При классическом узелковом полиартериите в 80% случаев наблюдается ассоциация с вирусом гепатита В. Триггерными факторами могут быть также вакцины, лекарственные препараты [1, 5]. Обсуждается роль наследственной предрасположенности, имеются данные о гомозигот-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:98–102

Адрес для корреспонденции: Алимova Ирина Леонидовна — д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной педиатрии с курсом неонатологии Смоленской государственной медицинской академии

Пашинская Наталья Борисовна — к.м.н., доц. той же каф.

Никонова Ольга Петровна — врач — детский кардиолог отделения № 3 Смоленской областной детской клинической больницы

214019 Смоленск, пр. М. Конева, д. 30В

Евдокимов Анатолий Николаевич — врач-патологоанатом отделения клинической патологии детского возраста Смоленского областного института патологии

214001 Смоленск, ул. Фрунзе, д.40.

ной мутации p.Gly47Arg гена CECR1 (ADA2) у пациентов с узелковым полиартериитом и ранним дебютом заболевания [6].

В основе патогенеза узелкового полиартериита лежат иммунокомплексные механизмы, активация комплемента, повреждение эндотелия с последующим высвобождением цитокинов и медиаторов воспаления. Иммунокомплексное воспаление развивается в стенке мелких и средних артерий, сопровождается деструктивно-пролиферативным васкулитом, деформацией сосудистого русла, замедлением кровотока, реологическими и гемокоагуляционными нарушениями, тромбозом просвета сосудов, тканевой ишемией [1, 3].

С учетом существующих рекомендаций диагноз узелкового полиартериита устанавливается при наличии не менее двух основных или одного основного и трех вспомогательных критериев [7]. Основные критерии диагностики: множественный асимметричный мононеврит или полиневрит (сочетанное или последовательное поражение лучевого, локтевого, срединного, малоберцового и других нервов), ишемическое поражение кишечника (инфаркт, некроз стенки кишки), синдром артериальной гипертензии (стойкое увеличение диастолического артериального давления с мочевым синдромом), ангиографические изменения (аневризмы мелких и средних внутриорганных артерий в сочетании с очаговой сосудистой деформацией), некротизирующий васкулит (деструктивно-пролиферативный васкулит мелких и средних артерий мышечного типа по данным биопсии).

Вспомогательные критерии диагностики: похудание (снижение массы тела более 15% от исходной за короткий период), боли в суставах и/или мышцах (поражаются крупные суставы и мышцы дистальных отделов конечностей), лихорадка (выше 38°C на протяжении более 2 нед), лейкоцитоз более $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$ (в трех анализах периферической крови).

Классическая форма узелкового полиартериита отличается особыми трудностями диагностики, связанными с неспецифичностью начальных симптомов, полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием специфических лабораторных маркеров. Диагноз узелкового полиартериита приходится устанавливать нередко методом исключения, последовательно отвергая предположение о различных ревматических, инфекционных и онкологических заболеваниях.

Основными причинами смерти больных являются осложнения злокачественной артериальной гипертензии, острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, острая левожелудочковая недостаточность, прогрессирующая почечная недостаточность, хирургические осложнения ишемического энтерита и колита [8].

Лечение узелкового полиартериита включает па-

тогенетическую и симптоматическую терапию, выбор средств которой определяется индивидуально и зависит от клинических проявлений и степени активности заболевания. В связи с высокой частотой прогрессирования заболевания, сложностью проведения противовоспалительной терапии в условиях высокой артериальной гипертензии и возможного наличия инфицированности вирусом гепатита В, монотерапия глюкокортикостероидами не используется. При классическом узелковом полиартериите (особенно при наличии злокачественной артериальной гипертензии) назначают циклофосфан в суточной дозе 2–3 мг/кг ежедневно или в виде внутривенной пульс-терапии (10–15 мг/кг раз в мес), возможна комбинация циклофосфана с коротким курсом преднизолона в низких дозах (менее 0,5 мг/кг). В случае тяжелого кризового течения дополнительно проводят плазмаферез (синхронно с пульс-терапией). Лечение циклофосфаном продолжают на протяжении 1–2 лет. Для улучшения кровообращения применяют антикоагулянты (гепарин), антиагреганты (трентал, курантил). При артериальной гипертензии назначают гипотензивную терапию, при наличии маркеров репликации вируса гепатита В терапию дополняют препаратами интерферона-α [4].

При рефрактерном течении заболевания и неэффективности стандартной терапии применяют генно-инженерные биологические препараты. Имеются сообщения об их эффективности и безопасности у детей с системными васкулитами, что выражалось в снижении активности процесса по шкале BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) с 8,5 (5–32) до 4 (0–19) и уменьшении суточной дозы преднизолона с 1,0 (0,2–2,0) до 0,25 (0,2–2,0) мг/кг [9]. В отечественной педиатрической ревматологии описан положительный опыт применения ритуксимаба (химерное моноклональное антитело к CD20 на В-лимфоцитах) у больного 12 лет с тяжелым рецидивирующим течением ювенильного полиартериита, резистентного к терапии глюкокортикостероидами и циклофосфамидом [10].

В настоящем сообщении мы приводим собственное клиническое наблюдение тяжелого течения классического узелкового полиартериита, протекавшего с церебральными сосудистыми кризами у ребенка раннего возраста сотягощенной наследственностью.

Больной А., 2007 года рождения, поступил впервые в Смоленскую областную детскую клиническую больницу в возрасте 1 года 3 мес. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от пятой беременности, протекавшей на фоне истмико-цервикальной недостаточности. Роды третьи в срок 35 нед, стремительные с обвитием пуповины вокруг шеи. К груди приложен сразу. На грудном вскармливании находился до 3 нед жизни. В возрасте 8 мес перенес правостороннюю бронхопневмонию. Прививки на первом году жизни

проводились согласно календарю, реакций не отмечалось. В физическом и нервно-психическом развитии не отставал.

Анамнез заболевания. В возрасте 1 года 12 дней ребенок заболел остро, повысилась температура тела до 39,5°C, появились частый, малопродуктивный кашель, серозно-гнойное отделяемое из носа и глаз. Проводимая симптоматическая терапия амбулаторно эффекта не принесла. С данными жалобами ребенок был госпитализирован в инфекционное отделение, где были выявлены анемия (гемоглобин 100 г/л), лейкоцитоз ($24,0 \cdot 10^9/\text{л}$), повышенная СОЭ (19 мм/ч) и диагностирована микстинфекция — аденовирусная и Эпштейна—Барр вирусная инфекция, иерсиниоз. На фоне антибактериальной и противовирусной терапии наблюдалась положительная динамика состояния ребенка, купировались симптомы интоксикации и воспалительные изменения в общем анализе крови. При этом в активном периоде заболевания были отмечены отеки на кистях, стопах, в области голеностопных и лучезапястных суставов, кожная сыпь в виде разлитых эритематозных пятен, которые были расценены как проявления лекарственной аллергии.

После выписки из инфекционного стационара обращали на себя внимание постоянная субфебрильная температура тела с периодическим повышением до 38—39°C, мелкопапулезная сыпь на туловище, слабость, сонливость, анемия (гемоглобин 102 г/л) на фоне приема актиферрина. С данными жалобами ребенок поступил в Смоленскую областную детскую клиническую больницу через 2,5 мес от начала заболевания, где была впервые выявлена артериальная гипертензия. Артериальное давление повышалось до 125/80 мм рт.ст. (высокое нормальное давление 105/60 мм рт.ст. для данного возраста, длины тела и пола), периодически снижаясь до нормальных цифр без медикаментозной коррекции. Через месяц госпитализации регистрировалось повышение артериального давления уже до 130/80—170/90 мм рт.ст., на фоне которого температура тела достигала фебрильных цифр, периодически появлялись гиперемия лица, выраженная мраморность кожных покровов, тахикардия, рвота. По результатам лабораторного обследования отмечались гипохромная анемия легкой степени (эр. $4,6\text{—}3,8 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 112—91 г/л), тромбоцитоз ($751 \cdot 10^9/\text{л}$), периодически лейкоцитоз ($25 \cdot 10^9/\text{л}$) с относительным нейтрофилезом (62%), увеличение СОЭ (34 мм/ч). При биохимическом исследовании крови были умеренно повышены трансаминазы (аланинаминотрансфераза 64 Е/л, аспартатаминотрансфераза 78 Е/л), лактатдегидрогеназа (681 Е/л), С-реактивный белок (24 мг/л). В коагулограмме отмечалась тенденция к гиперкоагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ 24 с), фибриноген 5,3 г/л. Результаты серологического обследования и ПЦР-

диагностики на инфекционные заболевания отрицательные, неоднократные исследования на маркеры вирусного гепатита не дали положительных результатов. Антитела к нативной и денатурированной ДНК отрицательные, LE-клетки не найдены, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) 13,2 г/л. Миелограмма — костный мозг представлен всеми ростками кроветворения, бластных клеток не обнаружено. Кате-холамины в суточном анализе мочи в пределах нормы. В общем анализе мочи — протеинурия 114 мг/л.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, надпочечников, щитовидной железы, ЦНС: — выявлено только диффузное увеличение печени. Допплерография сосудов почек, микционная цистогграфия — без патологии. Эхокардиография: изменений со стороны коронарных артерий не выявлено. Электрокардиография: ритм синусовый, число сердечных сокращений 109—120 в минуту, повышение электрической активности левого желудочка, снижение процессов восстановления в миокарде. Люмбальная пункция: без патологии. Осмотр невролога: гипертензионно-гидроцефальный синдром. Проводился дифференциальный диагноз с опухолевым процессом (нейробластома, опухоль Вильмса, феохромоцитом), острым лейкозом, аллергосепсисом Висслера—Фанкони, не исключался вторичный васкулит, ассоциированный с инфекцией, и синдром Кавасаки [11, 12]. Однако на основании совокупности полученных данных был выставлен рабочий диагноз: вторичная артериальная гипертензия (вазореальная?).

Была начата гипотензивная терапия нифедипином, затем подключен эналаприл. В связи с отсутствием эффекта назначена комбинированная терапия (эналаприл, амлодипин, гидрохлоротиазид) в максимально возможных возрастных дозировках. Однако сохранялись гипертензия до 140/95 мм рт.ст., субфебрильная температура тела с периодическим повышением до фебрильных цифр, слабость, снижение аппетита.

Состояние ребенка оставалось диагностически не ясным, что явилось поводом для направления в Республиканскую детскую клиническую больницу (через 6 мес от начала заболевания), где на 10-й день пребывания был зарегистрирован тяжелый церебральный сосудистый криз (температура тела 40°C, гипертензия 190/100 мм рт.ст.). Снизить температуру тела и артериальное давление удалось только введением аминазина. Были проведены брюшная аортография, селективная почечная ангиография, компьютерная томография грудной и брюшной полости, магнитно-резонансная томография головного мозга: без патологических изменений. Анализ крови на ренин и ангиотензин: показатели в пределах нормы. Планируемая ангиография сосудов головного мозга не была выполнена из-за тяжелого состояния ребен-

ка. В итоге проведенное обследование не выявило какой-либо причины, объясняющей артериальную гипертензию и длительную лихорадку. Был подтвержден диагноз направительного учреждения: злокачественная симптоматическая артериальная гипертензия, кризовое течение.

В последующие 3 мес после выписки из больницы, несмотря на получаемые гипотензивные средства, состояние ухудшалось, сохранялась гипертензия до 180/110 мм рт.ст. Зарегистрированы три кризовых повышения артериального давления до 210–240–260/110 мм рт.ст., сопровождавшиеся повышением температуры тела до 39–40°C, судорожным синдромом, субконъюнктивальным кровоизлиянием. Лабораторные показатели СОЭ, С-реактивного белка в этот период были в пределах нормы, сохранялась анемия (гемоглобин 100 г/л).

В возрасте 2 года 8 мес регистрируется очередное ухудшение состояния: стойкая гипертензия (170–190/110 мм рт.ст.), гипертермия (38,5°–39,5°C), периодические боли в животе, потеря массы тела (1200 г за неделю), артралгии и миалгии, лейкоцитоз ($28,0 \cdot 10^9/\text{л}$), ускорение СОЭ (25 мм/ч), анемия (гемоглобин 95 г/л), повышение уровня С-реактивного белка (32 мг/л) и ЦИК (17 г/л), гиперкоагуляция (АЧТВ 18 с).

Учитывая представленную динамику патологического процесса, превалирование в клинической картине длительной и стойкой злокачественной артериальной гипертензии (один основной диагностический критерий), наличие фебрильной температуры, артралгий, миалгий, потери массы тела, высокой лабораторной активности (четыре вспомогательных диагностических критерия), был поставлен диагноз: узелковый полиартериит, классическая (висцеральная) форма. Начата иммуносупрессивная терапия циклофосфаном 12 мг/кг внутривенно 1 раз в мес. В динамике наблюдения через 6 мес лечения состояние стабилизировалось, кризы не регистрировались, артериальное давление в среднем 105/60 мм рт.ст. с максимальным повышением периодически до 150/90 мм рт.ст. В течение 1,5 лет ребенок получал циклофосфан в режиме дозирования внутривенно 1 раз в мес, далее в течение 1 года 1 раз в 2–3 мес. Общий курс иммуносупрессивной терапии составил 2,5 года. К 4-летнему возрасту артериальное давление стойко нормализовалось, гипотензивная терапия была отменена. Последний осмотр в возрасте 6 лет констатировал удовлетворительное состояние пациента, отсутствие жалоб и клинико-лабораторных признаков активности основного заболевания.

Важным представляется тот факт, что на четвертом году наблюдения за ребенком у его матери (31 год) на фоне HCV-инфекции развился тяжелый геморрагический васкулит с летальным исходом. Ретроспективно анализируя течение патологического процесса у матери по данным медицинской докумен-

тации, обращала на себя внимание общность с ребенком отдельных клинических проявлений заболевания: системность поражения, высокая лихорадка, сопровождающаяся ознобом, судорогами, кожная полиморфная сыпь с зудом и геморрагическими элементами, потеря массы тела, миалгии, артралгии, острая абдоминальная боль, анемия, лейкоцитоз, повышенная СОЭ. Артериальное давление у матери было в пределах нормы. При первоначальной оценке клинической ситуации высказывалась мысль о системном васкулите, связанном с вирусом гепатита С. Полученные при доступном лабораторно-инструментальном обследовании больной результаты не позволили однозначно трактовать их нозологическую принадлежность, но по большинству имеющихся признаков был поставлен диагноз — геморрагический (аллергический) васкулит. Неблагоприятным, разрешающим фактором в течении заболевания явилось кровоизлияние в область синусового узла (рис.1), приведшее к нарушению сердечного ритма и разви-



Рис. 1. Макропрепарат (область расположения синусового узла сердца) — неравномерная гиперемия, кровоизлияния.

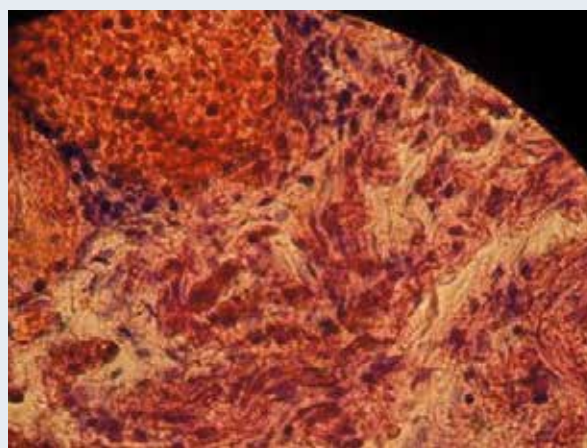


Рис. 2. Микропрепарат (область расположения синусового узла сердца) — сладжи эритроцитов в просветах кровеносных сосудов, нерезкая смешанно-клеточная воспалительная инфильтрация в их стенках и вокруг.

тию острой левожелудочковой недостаточности с летальным исходом. При гистологическом исследовании были обнаружены распространенные васкулиты, резкое полнокровие всех видов кровеносных сосудов, смешанная воспалительная инфильтрация в их стенках и за пределами, небольшие внесосудистые скопления эритроцитов (рис.2).

В заключение следует отметить, что диагностика узелкового полиартериита, особенно у детей раннего возраста, представляет собой достаточно трудную задачу. Приведенное наблюдение свидетельствует о необходимости тщательного синтеза имеющихся клинических данных и результатов до-

полнительных методов исследования для правильной постановки диагноза. Своевременная диагностика узелкового полиартериита дает основание для раннего назначения активной терапии, которая снижает риск жизнеугрожающих осложнений и приводит к увеличению частоты выживаемости до 80% в течение 5 лет [13].

Дальнейшее развитие патологического процесса у ребенка в данном случае однозначно предположить невозможно. Прогноз при современной комплексной терапии улучшается, является более оптимистичным по сравнению со взрослыми пациентами, но всегда остается серьезным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лыскина Г.А. Детская ревматология. Руководство для врачей. Под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. М: Медицина 2002; 221—270. (Lyskina G.A. Children Rheumatology. A.A. Baranov, L.K. Bazhenova (eds). M: Medicina 2002; 221—270.)
2. Новиков П.И., Семенова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. Клин фармакол тер 2013; 1: 70—74. (Novikov P.I., Semenova E.N., Moiseev S.V. Modern nomenclature of systemic vasculitides. Clin Pharmacol Ther 2013; 1: 70—74.)
3. Макарова Т.П., Сенек С.А., Осипова Н.В. и др. Системные васкулиты у детей. Практич мед 2010; 45: 6: 29—33. (Makarova T.P., Senek S.A., Osipova N.V. et al. Systemic vasculitis in children. Praktich med 2010; 45: 6: 29—33.)
4. Баранов А.А. Рекомендации по ведению больных васкулитами. Соврем ревматол 2009; 2: 5—9. (Baranov A.A. Recommendations for management of patients with vasculitis. Sovrem revmatol 2009; 2: 5—9.)
5. Лыскина Г.А., Римарчук Г.В., Склянская О.А. и др. Течение узелкового полиартериита, ассоциированного с вирусом гепатита В у девочки 8 лет. Педиатрия 2007; 6: 133—137. (Lyskina G.A., Rimarchuk G.V., Skljanskaja O.A. et al. Clinical course of polyarteritis nodosa associated with Hepatitis B virus in a 8 year-old girl. Pediatrija 2007; 6: 133—137.)
6. Zhou Q., Yang D., Ombrello A.K. et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. N Engl J Med 2014; 370: 10: 911—920.
7. Педиатрия: национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 1: 1024. (Pediatrics: National Guide. M: GEOTAR-Media 2009; 1: 1024.)
8. Eleftheriou D., Brogan P.A. Vasculitis in children. Best Pract Res Clin Rheumatol 2009; 23: 3: 309—323.
9. Eleftheriou D., Melo M., Marks S.D. et al. Biologic therapy in primary systemic vasculitis of the young. Rheumatology 2009; 48: 8: 978—986.
10. Алексеева Е.И., Слепцова Т.В., Валиева С.И. и др. Опыт применения ритуксимаба у больного ювенильным полиартериитом. Вopr соврем педиат 2011; 2: 193—200. (Alekseyeva Ye.I., Sleptsova T.V., Valiyeva S.I. et al. Experience of treatment with rituximab in a patient with juvenile polyarteritis. Vopr sovrem pediat 2011; 2: 193—200.)
11. Скрипченко Н.В., Трофимова Т.Н., Егорова Е.С. Инфекционные васкулиты: их роль в органной патологии. Журн инфектол 2010; 1: 7—17. (Skripchenko N.V., Trofimova T.N., Egorova E.S. Infection vasculitis and their role in the organ pathology. Zhurn infektol 2010; 1: 7—17.)
12. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Клиническая картина, диагностика и лечение синдрома Кавасаки: известные факты и нерешенные проблемы. Вopr соврем педиат 2013; 1: 63—73. (Lyskina G.A., Shirinskaja O.G. Clinical findings, diagnosis and treatment of Kawasaki Syndrome: known facts and unsolved problems. Vopr sovrem pediat 2013; 1: 63—73.)
13. Eleftheriou D., Dillon M.J., Tullus K. et al. Systemic polyarteritis nodosa in the young: a single-center experience over thirty-two years. Arthritis Rheum 2013; 65: 9: 2476—2485.

Поступила 24.09.14

Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам

А.В. Суровцева, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Н.Ф. Пульман, А.И. Конев

Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

Anti-NMDA receptor encephalitis

A.V. Surovtseva, N.V. Skripchenko, G.P. Ivanova, N.F. Pulman, A.I. Konev

Research Institute of Children's Infections, Saint Petersburg

Энцефалит с антителами к N-метил-D-аспартат рецепторам — аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, обусловленное наличием антител к определенной субъединице NMDA рецепторов и характеризующееся развитием тяжелого психического и неврологического дефицита у ранее здоровых детей. Представлен клинический случай: 8-летняя пациентка. Дебют заболевания с судорог, психиатрических симптомов, поведенческих нарушений. Затем прогрессирование заболевания с развитием дискинезии, нарушения памяти и речи. Окончательный диагноз аутоиммунного энцефалита был поставлен после идентификации антител к N-метил-D-аспартат рецептору в цереброспинальной жидкости.

Ключевые слова: дети, энцефалит, антитела к N-метил-D-аспартат рецепторам, судороги, психические симптомы, нарушения поведения.

Anti-N-methyl-D-aspartate (anti-NMDA) receptor encephalitis is an autoimmune central nervous system disease mediated by antibodies to certain subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor and characterized by the development of severe psychiatric and neurological disorders in previously healthy children. The paper describes a clinical case in an 8-year-old female patient with this disease presenting with seizures, psychiatric symptoms and behavioral problems. Then the disease progressed to dyskinesia and memory and speech disorders. The final diagnosis of anti-NMDA receptor encephalitis was made after identifying anti-NMDA receptor antibodies in the cerebral spinal fluid.

Key words: children, encephalitis, anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, seizures, psychiatric symptoms, behavioral problems.

Первый случай энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам был описан в 2005 г. у молодой женщины с тератомой яичника. До выявления этиологической роли антител к NMDA-рецепторам заболевание носило название паранеопластического энцефалита, ассоциированного с тератомой яичника [1, 2]. Активация NMDA-рецепторов играет ключевую роль в синаптической пластичности. Предполагается, что гиперактивность NMDA-рецепторов, вызывающая эксайтотоксичность, имеет существенное значение в механизмах развития эпилепсии, деменций, патогенезе инсульта и других состояний,

в то время как их низкую активность связывают с формированием шизофрении [3]. Анти-NMDAR-энцефалит диагностируется у пациентов всех возрастов, но чаще у молодых женщин и детей (до 40% всех описанных случаев), причем у детей, как правило, паранеопластическую природу заболевания установить не удастся. Эпидемиологические исследования показывают, что анти-NMDAR-энцефалит является наиболее распространенным аутоиммунным энцефалитом после острого демиелинизирующего энцефаломиелимита (ADEM) [1, 2, 4].

Заболевание обычно начинается с острого нарушения поведения, психоза, кататонии, что впоследствии приводит к развитию судорог, нарушению памяти, дискинезии, нарушению речи, вегетативным и дыхательным расстройствам [3, 5]. Лечение складывается из удаления опухоли (при подтвержденной паранеопластической этиологии), иммунотерапии, включающей кортикостероиды, плазмаферез и внутривенные иммуноглобулины. При отсутствии эффекта от терапии или рецидивирующем характере течения заболевания могут назначаться такие препараты, как ритуксимаб, азатиоприн или циклофосфамид [1, 3, 4]. Дифференциальная диагностика, как правило, проводится с вирусным энцефалитом ввиду схожести клинических проявлений [5–7].

Клинический случай. Девочка М., 8 лет поступи-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:103–105

Адрес для корреспонденции: Суровцева Анна Владимировна — асп. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы НИИ детских инфекций

Скрипченко Наталья Викторовна — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе указанного учреждения, зав. кафедрой инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Иванова Галина Петровна — д.м.н., рук. — в.н.с. отдела интенсивной терапии неотложных состояний НИИ детских инфекций

Пульман Надежда Федоровна — к.м.н., зав. отделением нейроинфекций и органической патологии нервной системы указанного учреждения

Конев Александр Иванович — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии указанного учреждения

197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

ла в неврологическое отделение детской городской больницы на 4-й день от начала заболевания. Заболела остро с повышения температуры тела до фебрильных цифр. На 4-й день болезни самочувствие ухудшилось: развился эпизод вторично-генерализованных тонико-клонических судорог с адверсией взора вправо, данный приступ отмечался впервые в жизни. Ребенок был госпитализирован. В день поступления отмечался эпизод психомоторного возбуждения — ребенок кричал, жаловался на жжение в горле в течение 1 ч. Неврологический статус в день поступления из-за психомоторного возбуждения оценить не удалось, четкой очаговой симптоматики не было выявлено.

Со 2-х по 7-е сутки состояние ухудшалось: появился мутизм, апатия, гипомимия, речь отсутствовала, девочка периодически застывала в позах. Отказалась от приема пищи, в связи с чем была переведена на зондовое питание. В неврологическом статусе наблюдался горизонтальный крупноразмашистый нистагм при взоре влево, увеличение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, появились патологические стопные знаки, клонусы стоп. На болевые раздражители — двигательная реакция. На 9-е сутки: состояние ребенка оставалось тяжелым, компенсированным по витальным функциям.

На фоне терапии наблюдалась незначительная положительная динамика в неврологическом статусе: стала более активной. Речь отсутствовала. Продуктивному контакту не доступна. Периодически отмечались торсионные атаки с торсионной установкой конечностей и туловища. Сохранялось повышение мышечного тонуса. На коже появились единичные элементы пятнисто-папулезной сыпи на теле, лице, стопах и кистях, в ягодичной области с элементами сгущения. За время нахождения в детской городской больнице проведено обследование: в клиническом и биохимическом анализах крови, в анализе мочи — без патологии. Люмбальная пункция: ликвор бесцветный, прозрачный, белок 0,25 г/л, моноцитарный плеоцитоз 23/3, глюкоза 3,36 ммоль/л. ЭЭГ — без эпилептиформной активности. МРТ головного мозга — без очаговой патологии. Проведено лечение: антибактериальная терапия, кортикостероиды, антиконвульсанты, ноотропная терапия.

На 10-е сутки нахождения в стационаре пациентка была переведена для дальнейшего лечения и дополнительного обследования в отделение реанимации и интенсивной терапии НИИ детских инфекций с диагнозом: острый вирусный энцефалит, симптоматическая эпилепсия. При поступлении состояние ребенка оставалось тяжелым, компенсированным по витальным функциям. В неврологическом статусе: сознание изменено в виде синдрома акинетического мутизма. Продуктивному контакту не доступна. Мышечный тонус повышен по экстрапирамидному

типу. На коже пятнисто-папулезная сыпь. Кормление через зонд. На 16-е сутки отмечалась отрицательная динамика заболевания в виде развития серии фокальных приступов в правой половине лица, правой руке, с заведением глазных яблок вверх, что потребовало дальнейшего подбора противосудорожной терапии.

Проведено дополнительное лабораторное и инструментальное обследование. Люмбальная пункция (на 14-й день болезни): ликвор бесцветный, прозрачный, белок 0,167 г/л, цитоз 3/3, глюкоза 3,23 ммоль/л. В крови обнаружены высокоавидные антитела к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна—Барр. В крови и ликворе методом мРСК обнаружен энтеровирус серотипа 70. МРТ головного мозга (на 40-е сутки заболевания) — без очаговых изменений. ЭЭГ — генерализованная склонность к пароксизмальности без типичных эпилептических комплексов с акцентом в центрально-теменно-затылочных отделах. Ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости и почек — без патологии.

В связи с полученными данными была заподозрена аутоиммунная природа заболевания. При дополнительном обследовании антител к панели нейрональных антигенов не обнаружено; определен патологический тип синтеза IgG: олигоклональный IgG в ликворе (OCB+) и поликлональный IgG в сыворотке крови (2-й тип синтеза); обнаружены антитела к NMDA глутаматному рецептору 1:40 (норма <1:10). На основании дебюта заболевания с судорог, психиатрических симптомов и поведенческих нарушений, прогрессирования болезни в виде дискинезии, нарушения речи и памяти; отсутствия очаговых изменений на МРТ головного мозга; отсутствия эпилептиформной активности на ЭЭГ; идентификации антител к рецептору N-метил-D-аспартат в цереброспинальной жидкости поставлен окончательный диагноз: энцефалит с антителами к N-метил-D-аспартат рецепторам.

Проведено лечение: антибактериальная, противовирусная терапия, курс пульс-гормональной терапии, внутривенные иммуноглобулины, нейрометаболическая, ноотропная, противосудорожная терапия. На фоне лечения наблюдалась положительная динамика состояния ребенка. На 31-е сутки заболевания девочка переведена из отделения реанимации и интенсивной терапии в профильное отделение. На 41-е сутки выписана для амбулаторного наблюдения. Состояние при выписке — в сознании, доступна продуктивному контакту. Сохраняется дизартрия. Нарушение высших мозговых функций по типу частичной амнезии. Мышечный тонус повышен по экстрапирамидному типу в левых конечностях. Ходит самостоятельно. Амбулаторно продолжена противосудорожная, ноотропная терапия, назначен 6-месячный курс гормональной терапии (преднизолон) из расчета 1 мг на 1 кг массы тела в сутки по альтернирующей схеме.

При катamnестическом наблюдении в течение 2 мес со дня выписки из стационара состояние ребенка с положительной динамикой в неврологическом статусе, сохраняется эмоциональная лабильность, снижение объема краткосрочной и долгосрочной памяти, изменение мышечного тонуса по экстрапиримидному типу в левых конечностях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам является одной из причин развития нервно-психи-

ческого дефицита у детей и должен быть включен в дифференциальную диагностику воспалительных заболеваний ЦНС. Традиционные методы параклинической диагностики (ЭЭГ, МРТ, исследования ликвора) малоспецифичны в отношении постановки диагноза [7]. Поэтому обнаружение антител к NMDA-рецепторам — основа диагностики у данного контингента больных. Несмотря на тяжесть заболевания, при ранней диагностике и адекватном лечении около 75% пациентов выздоравливают полностью или с незначительным остаточным неврологическим дефицитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Chapman M.R., Vause H.E.* Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Diagnosis, Psychiatric Presentation, and Treatment. *J Psychiat* 2011; 168: 3: 245—251.
2. *Florange N.R.* Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Children and Adolescents. *Ann Neurol* 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2826225>
3. *Titulaer M.J.* Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157—165.
4. *Luca N.* Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Newly Recognized Inflammatory Brain Disease in Children. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2516—2522.
5. *Xu C.L.* Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with serum anti-thyroid antibodies and IgM antibodies against Epstein-Barr virus viral capsid antigen: a case report and one year follow-up *BMC. Neurology* 2011; 11: 149.
6. *Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В.* Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. Руководство для врачей. М: Медицина 2004; 416. (Sorokina M.N., Skripchenko N.V. *Viral encephalitis and meningitis in children*. M: Meditsina 2004; 416.)
7. *Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Иванова Г.П. и др.* Нейроинфекции у детей. Детские инфекции 2014; 1: 8-18 (Skripchenko N.V., Lobzin Y.V., Ivanova G.P. s soavt. *Neuroinfections in children*. *Detskie infektsii* 2014; 1: 8—18.)

Поступила 15.05.14

Синдром Казабаха—Мерритта, обусловленный каверномой воротной вены у мальчика 7 лет

Р.Г. Артамонов, Л.В. Глазунова, Е.С. Бусова, М.В. Поляков, Н.И. Кирнус

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; Морозовская городская детская клиническая больница, Москва

Kasabach—Merritt syndrome caused by portal cavernoma in a 7-year-old boy

R.G. Artamonov, L.V. Glazunova, E.S. Busova, M.V. Polyakov, N.I. Kirnus

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Morozov City Children's Clinical Hospital, Moscow

Дано описание необычной локализации в области воротной вены кавернозной трансформации (каверномы), вызвавшей клинико-гематологическую картину синдрома Казабаха—Мерритта и портальную гипертензию у мальчика 7 лет.

Ключевые слова: дети, кавернома, воротная вена, синдром Казабаха—Мерритта, портальная гипертензия.

The paper describes the unusual location of cavernous transformation (cavernoma) in the portal vein, which has caused a clinical and hematologic picture of Kasabach—Merritt syndrome and portal hypertension in a 7-year-old boy.

Key words: children, cavernoma, portal vein, Kasabach—Merritt syndrome, portal hypertension.

Мальчик Н., 7 лет поступил 22.11.2013 г. в 15-е отделение Морозовской городской детской клинической больницы с жалобами на боли в животе. Боли в животе отмечаются с 2010 г. Обследовался в поликлинике по месту жительства. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) была обнаружена умеренная гепатоспленомегалия. В анализе крови отклонений от нормы не выявлено. Получал ферменты, антациды; отмечена положительная динамика; в течение последних 1,5 лет жалоб на боли не предъявлял. С 18.11. 2013 г. вновь стал жаловаться на боли в животе. По данным УЗИ гепатоспленомегалия, признаки холецистита. В анализе крови — тромбоцитопения (цифры не указаны), увеличение времени свертывания по Сухареву до 11 мин; ребенок был направлен на госпитализацию.

При поступлении состояние средней тяжести, сознание ясное. Температура тела нормальная. Пульс 90 в минуту. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые. Признаки гемор-

рагического синдрома отсутствуют. Периферические лимфатические узлы обычных размеров. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Живот мягкий, умеренно болезнен при пальпации в мезогастрии. Печень ниже края реберной дуги справа на 3 см, селезенка пальпируется на 4—6 см ниже левого реберного края, очень плотная, безболезненная, поверхность ее гладкая. Стул нормальный, регулярный.

Анализ крови от 25.11: л. $4,2 \cdot 10^9$; эр. $4,4 \cdot 10^{12}$; Hb 132,6 г/л; тр. $110 \cdot 10^6$; п. 3%; с. 67%; э. 2%; мон. 5%; лим. 23%. СОЭ 4 мм/ч. Время свертывания и длительность кровотечения в норме.

Биохимический анализ крови от 25.11: общий и непрямой билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, щелочная фосфатаза, трансаминазы, гамма-глутамилтранспептидаза, амилаза, антистрептолизин-о, С-реактивный белок без отклонений от нормы.

Коагулограмма от 25.11: протромбиновый индекс по Квику 59% (референтное значение 79—140%); МНО (Международное нормализованное отношение) 1,41 (референтное значение 0,85—1,15); протромбиновое время 15,5 с (референтное значение 09,4—12,5 с); фибриноген по Клаусу 1,48 г/л (референтное значение 2,4—5,0 г/л); тромбиновое время 28,2 с (референтное значение 15,8—25,0 с); активированное частичное тромбопластиновое время 47,5 с (референтное значение 25—36,6 с); этаноловый тест — отрицательный.

HBsAg, антитела к вирусу гепатита С, ВИЧ,

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6: 106–108

Адрес для корреспонденции: Артамонов Рудольф Георгиевич — д.м.н., проф. каф. педиатрии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова
Кирнус Наталия Игоревна — к.м.н., доц. той же каф.

Поляков Михаил Викторович — асс. той же каф.

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Глазунова Людмила Владиславовна — зав. 15-м отделением Морозовской городской детской клинической больницы

Бусова Елена Сергеевна — ординатор того же отделения

119490 4-й Добрынинский пер. д. 1/9

вирусу Эпштейна—Барр не обнаружены. Анализ крови на оппортунистические инфекции от 25.11: *Ch.pneumonia* IgM и IgG, *Cytomegalovirus* IgM и IgG, *Herpes simplex I/II* IgM, *Herpes simplex II* IgG, *Mycoplasma pneumonia* IgM и IgG, токсоплазма IgM и IgG — отрицательные; *Herpes I* IgG >200 Ед/мл (референтное значение 0,0—22,0 Ед/мл).

Общий анализ мочи без отклонений.

Анализ мочи на диастазу 312 Е/л (референтное значение до 500 Е/л). Анализ кала на скрытую кровь от 25.11 — отрицательный.

Эзофагогастродуоденоскопия от 26.11. Начиная с 25 см от резцов в просвет пищевода на 3 мм выступают венозные стволы шириной до 5–6 мм; кардия сомкнута; при инверсии слизистая плотно охватывает аппарат, но на ширине до 7 мм вокруг аппарата кольцевидно просвечивает венозное сплетение. В желудке небольшое количество желудочного содержимого. Слизистая пастозная, рыхлая, тусклая. Неравномерно умеренно гиперемирована. В луковице и нисходящем отделе двенадцатиперстной кишки слизистая пастозная, неравномерно умеренно гиперемирована с единичными высыпаниями типа «манной крупы». Заключение: гастродуоденит, обострение. Варикозное расширение вен пищевода.

УЗИ брюшной полости от 28.11. Печень: топография не изменена, размеры несколько увеличены. Правая доля 116 мм (выше нормы), левая 55 мм, первый сегмент 18 см, паренхима обычной эхогенности, «зернистая», сосуды изменены: в проекции воротной вены определяется кавернома, размеры 37×21 мм, также определяется ствол воротной вены диаметром до 10 мм (выше нормы) и ее правая ветвь. Кровоток по стволу и левой ветви воротной вены носит монофазный характер, систолическая скорость 13—15 см/с (норма 20—25 см/с). Желчный пузырь обычной формы, стенки утолщены до 4 мм, уплотнены. Поджелудочная железа: размеры не увеличены, топография не изменена, контуры четкие, ровные. Селезенка: топография не изменена, паренхима обычной эхогенности, однородная. Размеры значительно увеличены 74×44 мм (норма 60,5×30,5 мм). Селезеночная вена в проекции ворот диаметр до 7 мм (норма до 5 мм). Брюшная полость: свободной жидкости и патологических включений нет. Заключение: эхо-признаки портальной гипертензии на фоне кавернозной трансформации воротной вены.

Консультация гематолога от 26.11: убедительных данных о гематологическом заболевании нет. По результатам проведенного обследования выявлена портальная гипертензия. В настоящее время в проведении пункционной биопсии костного мозга не нуждается.

Больной выписан 29.11.2013 г. для консультации с хирургом.

Основной диагноз: варикозная трансформация воротной вены, синдром Казабаха—Мерритта. Осложнение основного заболевания: спленомегалия, портальная гипертензия. Сопутствующий диагноз — гастродуоденит, фаза обострения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Симптомокомплекс гемангиома и тромбоцитопения был впервые описан Н. Kasabach и К. Merritt в 1940 г. и получил название синдрома по имени авторов [1]. Гемангиома может локализоваться в разных частях организма. Чаще всего на коже, кроме того, в печени, селезенке, органах дыхания [2—6] и др.

Тромбоцитопения при гемангиоме может быть небольшой, субклинической и не проявляться кровотечениями, но может быть пурпура. В то же время описаны тяжелые тромбоцитопенические кризы с профузными кровотечениями [7, 8]. Гемангиомы, локализующиеся в печени, могут служить причиной портальной гипертензии вследствие сдавления сосудов портальной системы [7, 9, 10].

В обсуждаемом случае у больного были выявлены признаки портальной гипертензии: спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода, нерезко выраженные признаки синдрома гиперспленизма (умеренная тромбоцитопения). Известно, что среди причин портальной гипертензии могут быть врожденные аномалии воротной вены, такие как сдавление рубцами, опухолью, стенозом или облитерация селезеночной вены. Имеется описание тромбоза воротной вены как причины портальной гипертензии [11].

В нашем наблюдении была выявлена необычная причина портальной гипертензии, сообщение о которой в доступной литературе найти не удалось, — кавернома воротной вены. Кавернома состоит из различных по размеру сосудистых полостей, в которых происходит разрушение кровяных клеток, в первую очередь тромбоцитов [4]. Наличие у ребенка каверномы в проекции воротной вены сопровождалось расширением ствола вены и замедлением кровотока по ней, что стало причиной портальной гипертензии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в представленном наблюдении у больного имел место синдром Казабаха—Мерритта, обусловленный кавернозной трансформацией в проекции воротной вены (каверномой), осложненный портальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kasabach H.H., Merritt K.K.* Capillary hemangioma with extensive purpura: report of a case. *Am J Dis Child* 1940; 59: 1063—1070.
2. *Machadol M.M., Ferreira Rosa A.C.* Liver hemangioma: ultrasound and clinical features. *Radiol Brasil* 2006; 1: 6: 242—246.
3. *Hihara T., Araki T., Odashima H. et al.* Cystic cavernous hemangioma of the liver. *Gastrointest Radiol* 1990; 15: 112—114.
4. *Issa P.* Cavernous hemangioma of the liver. *Br J Radiol* 1968; 41: 26—32.
5. *Senser S., Coulter-Knoff A., Dae D. et al.* Splenic hemangioma with thrombocytopenia in a newborn. *Pediatrics* 1987; 79: 960—966.
6. *Nakano T., Shikada M., Nomura M. et al.* Feasibility of Fibroptic Bronchoscope for Small Infants including Newborns. *Tokai J Exp Clin Med* 2004; 29: 1: 1—5.
7. *Brizel H., Raccuglia G.* Giant hemangioma with thrombocytopenia. Radioisotopic demonstration platelet sequestration. *Blood* 1965; 26: 751—756.
8. *David T., Evans D.I., Stevens R.F.* Hemangioma with thrombocytopenia (Kasabach—Merritt syndrome). *Arch Dis Child* 1983; 58: 1022—1023.
9. *Aslan A., Meyer zu Vilsendorf A., Kleine M. et al.* Adult Kasabach-Merritt Syndrome due to Hepatic Giant Hemangioma. *Case Rep Gastroenterol* 2009; 3: 3: 306—312.
10. *Кассирский И.А., Алексеев Г.А.* Клиническая гематология. Третье издание. М 1962; 738—745. (Kassirskij. I.A., Alekseev G.A. Clinical haematology. Moscow 1962; 738—745.)
11. *Ponziani F.R., Zocco M., Campanele C. et al.* Portal vein thrombosis: insight into physiology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2: 143—155.

Поступила 30.05.14

Возможности диетотерапии при пищевой аллергии у детей раннего возраста

Е.А. Балакирева, А.Ф. Неретина, Н.П. Чевардова, О.А. Черникова

Воронежская государственная академия им. Н.Н.Бурденко; Городская детская клиническая больница № 1, Воронеж

Possibilities of dietotherapy for food allergy in infants

E.A. Balakireva, A.F. Neretina, N.P. Chevardova, O.A. Chernikova

N.N. Burdenko Voronezh State Academy; City Children's Hospital One, Voronezh

В патогенезе аллергических заболеваний у детей первого года жизни пищевая аллергия к белкам коровьего молока занимает ведущее место. Снижение аллергенных свойств белка достигается с помощью его гидролиза. Целью открытого мультицентрового проспективного исследования была оценка эффективности нутритивной терапии непереносимости белков коровьего молока смесями Nutrilon® Аминокислоты, Nutrilon® Пепти Аллергия и Nutrilon® Пепти Гастро у детей первого года жизни с тяжелыми и среднетяжелыми проявлениями пищевой аллергии, находящихся на искусственном вскармливании ($n=59$). На первом этапе исследования (42 ребенка) к концу 2-й недели нутритивной терапии полное достижение положительного результата наблюдалось у 24 (57%) пациентов, значительное улучшение кожного процесса — у 12 (28%), умеренное улучшение — у 6 (15%). На втором этапе исследования у вновь включенных детей, получивших как стартовую терапию смеси на основе глубокого гидролиза, результаты были следующие: полное достижение результата — у 16 (50%) пациентов, значительное улучшение кожного процесса — у 9 (30%), умеренное улучшение — у 6 (20%). Таким образом, исследование показало высокую эффективность и хорошую переносимость смесей Nutrilon® Аминокислоты, Nutrilon® Пепти Аллергия, Nutrilon® Пепти Гастро с быстрым и стойким достижением результата.

Ключевые слова: дети раннего возраста, пищевая аллергия, диетотерапия.

Cow's milk protein allergy is prominent in the pathogenesis of allergic diseases in infants during the first year of life. The allergenic properties of protein are diminished by its hydrolysis. The purpose of this open-label multicenter prospective study was to evaluate the efficiency of nutritional therapy for cow's milk protein intolerance with Nutrilon® Amino Acids, Nutrilon® Pepti Allergy, and Nutrilon® Pepti Gastro in 59 formula-fed infants with the severe and moderate manifestations of food allergy during the first year of life. At the first stage of the study (42 infants) by the end of week 2 of nutritional therapy, there was a full achievement of positive results in 24 (57%) patients and significant and moderate improvements in the skin process in 12 (28%) and 6 (15%) patients, respectively. At the second stage of the study, the newly included babies receiving a fully hydrolyzed formula showed the following results: a full achievement of positive results in 16 (50%) patients and significant and moderate improvements in the skin process in 9 (30%) and 6 (20%), respectively. Thus, the study demonstrated the high efficacy and good tolerability of the formulas Nutrilon® Amino Acids, Nutrilon® Pepti Allergy, and Nutrilon® Pepti Gastro, by rapidly and persistently achieving the result.

Key words: infants, food allergy, dietotherapy.

Непереносимость доброкачественных пищевых продуктов, не связанная с нарушением обмена веществ и обусловленная иммунными реакциями, называется пищевой аллергией. Пищевая аллергия — не нозологическая форма, а процесс, предполагающий генерализованную реакцию на определенные виды продуктов питания с выходом в ту или иную нозологическую форму в зависимости от органа-ми-

шени. Наибольшая распространенность пищевой непереносимости (6—8%) отмечается у детей первых 2 лет, лидирует непереносимость белков коровьего молока. В патогенезе аллергических заболеваний и аномалий конституции у детей первого года жизни пищевая аллергия занимает ведущее место — до 90%, по некоторым данным литературы. В старших возрастных группах распространенность пищевой аллергии уменьшается и у взрослых составляет около 2% [1].

У детей раннего возраста чаще наблюдаются IgE-опосредуемые механизмы (до 92%) пищевой аллергии, иммунокомплексные реакции (до 53%), клеточно-опосредуемые реакции (до 76%). В настоящее время выделяют более 160 пищевых аллергенов, вызывающих IgE-опосредованные аллергические реакции [2]. В «большую восьмерку» продуктов, обладающих наибольшей аллергенностью, входят: коровье молоко, яйцо, рыба, пшеница, арахис, соя, ракообразные, орехи. К наиболее распространенным пищевым аллергенам также относятся: какао, шоколад, цитрусовые,

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:109–113

Адрес для корреспонденции: Балакирева Елена Александровна — д.м.н., с.н.с. НИИ экспериментальной биологии и медицины Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко

Неретина Алла Федоровна — д.м.н., проф. каф. пропедевтики детских болезней и педиатрии указанного учреждения

394000 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Чевардова Наталья Павловна — гл. врач Детской городской клинической больницы № 1

Черникова Ольга Александровна — зав.отделением раннего возраста указанной больницы

394083 Воронеж, ул. Рылеева, д. 22 В.

клубника, земляника, мясо животных и птиц, мед, икра, злаки. Если получение морепродуктов и шоколада детьми первого года жизни — достаточно редкое явление, то недостаточная осведомленность родителей об аллергии на коровье молоко, куриное мясо и рыбу приводит к дебюту аномалий конституции с последующим формированием нозологической формы аллергического заболевания [3].

В процессе формирования аллергического диатеза у детей первого года жизни пищевая сенсибилизация присутствует в 100% случаев. Распространенность этой формы составляет 132:1000 детского населения. В соответствии с современным понятием об аллергическом марше трансформация диатеза в аллергические заболевания на первом году жизни происходит чаще в виде атопического дерматита, в дошкольном возрасте — в виде респираторных аллергозов, в том числе бронхиальной астмы, в школьном — в виде экземы, нейродермита, дермореспираторных аллергозов.

Как уже упоминалось, в патогенезе формирования аллергии на первом году жизни аллергия к белкам коровьего молока занимает ведущее место. Статистические данные свидетельствуют о том, что аллергия к белкам коровьего молока встречается у 0,5—1,5% детей до 1 года [2].

В лечении аллергических заболеваний традиционно используется местная и системная терапия. Однако, если не исключить аллерген-провокатор, все терапевтические мероприятия будут носить только временный характер. Именно поэтому нутритивная терапия является основой лечения и профилактики аллергических заболеваний. На сегодняшний день существует ряд заменителей грудного молока, которые используются в нутритивной терапии у детей первого года жизни.

Основным механизмом, позволяющим обеспечить снижение аллергической активности на белки коровьего молока, является их гидролиз различной степени. К частично гидролизованым относятся продукты, молекулярная масса пептидов которых составляет 3000—10000 кД. Смеси, содержащие частично гидролизованный белок, применяются только для профилактики аллергии. Молекулярная масса пептидов высокогидролизованных смесей составляет не более 1500—3000 кД, они служат основой для нутритивной терапии аллергических состояний у детей первого года жизни [4].

Появление смеси Nutrilon® Аминокислоты стало новым шагом в нутритивной терапии аллергических заболеваний у детей первого года. Сухая инстантная смесь Nutrilon® Аминокислоты — продукт диетического питания, предназначенный для питания детей с рождения. Аминокислотная смесь произведена и упакована на заводе NutriciaLiverpool/100 WavertreeBoulevard, WavertreeTechnologyPark, Liverpool L7 9PT (Великобритания). Импортёр ООО «Нутриция» Россия.

В 2013 г. проведено мультицентровое клиническое исследование возможностей диетотерапии детей первого года жизни с аллергическим дерматитом смесью Nutrilon® Аминокислоты, в котором отделение раннего возраста Городской детской клинической больницы №1 Воронежа принимало непосредственное участие. Данные опубликованы в журнале «Российский вестник перинатологии и педиатрии» [5]. Нами было продолжено наблюдение за детьми, включенными в это исследование, и был расширен протокол наблюдения и ассортимент продуктов, используемых для диетотерапии.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования: оценить эффективность нутритивной терапии непереносимости белков коровьего молока смесями Nutrilon® Аминокислоты, Nutrilon® Пепти Аллергия и Nutrilon® Пепти Гастро у детей первого года жизни, находящихся на искусственном вскармливании.

Критерии включения в исследование:

1. Дети обоих полов, находящиеся на искусственном вскармливании.
2. Возраст от 1 мес до 1 года.
3. Наличие пищевой аллергии средней и тяжелой степени.
4. Наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании, подписанного родителями или официальными представителями детей.

Критериями исключения являлись:

1. Наличие грудного молока в питании ребенка.
2. Отказ родителей от участия в исследовании.

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе в исследование были включены 42 ребенка с пищевой аллергией средней и тяжелой степени, дети получали в качестве диетотерапии смесь Nutrilon® Аминокислоты. На втором этапе было продолжено наблюдение за этими детьми; 14 детей продолжили получать ту же смесь, 36 детей были переведены на продукты на основе глубокого гидролиза сывороточного белка (см. рисунок).

Дополнительно в исследование были включены 17 пациентов со среднетяжелыми проявлениями пищевой аллергии. В качестве первого лечебного продукта им были назначены в зависимости от преобладающего симптома: Nutrilon® Пепти Аллергия — 12 детей с кожными проявлениями аллергии и Nutrilon® Пепти Гастро — 5 детей с гастроинтестинальными симптомами.

На первом этапе введение продукта осуществлялось быстро в течение 1—3 дней. Аминокислотная смесь составляла 100% рациона ребенка, родители фиксировали в дневнике дату начала введения смеси и достижения 100% рациона. Аминокислотная смесь назначалась на 4 нед в объеме, соответствующем возрасту и массе тела ребенка. Для оценки тяжести клинических симптомов применялась шкала SCORAD



Рисунок. Дизайн двухэтапного исследования.

(Scoring Atopic Dermatitis) в динамике — через 1, 2 и 4 нед от начала нутритивной терапии. Оценка эффективности смеси осуществлялась по десятибалльной шкале. Кроме того, оценивался характер стула до и во время применения смеси клинически и копрологически. Были проведены клинические исследования крови, мочи, биохимическое исследование крови, посевы с кожи; у 32 (80%) детей проводилось микробиологическое исследование кала. У всех детей исследуемой группы не было значимых отклонений в клинических анализах крови, мочи, биохимических анализах крови. Статистически достоверного преобладания патологической и условно патологической флоры также не было отмечено. В копрологических исследованиях отмечались достоверные признаки непереваривания до начала исследования.

Местную и системную гормональную терапию на момент начала исследования получали 29 (70%) детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне медикаментозного лечения на первой неделе исследования было трудно оценить эффективность самой смеси. После 5-го дня наблюдения системная гормональная терапия была отменена всем детям. Достоверно говорить об эффективности можно было лишь к концу 2-й недели нутритивной терапии: полное достижение результата (10 баллов) получено у 24 (57%) пациентов, значительное улучшение кожного процесса (8–9 баллов) — у 12 (28%), умеренное улучшение (6–7 баллов) — у 6 (15%). В процессе применения смеси у всех детей с нарушениями калообразования отмечалась нормализация частоты и качества дефекации.

По достижении положительного результата через 2 нед родители 3 пациентов исследуемой группы отказались от дальнейшего применения смеси. У остальных 39 детей после 4 нед диетотерапии сохранились достигнутые результаты лечения.

У всех детей, находившихся под наблюдением на втором этапе наблюдения, была отмечена положительная динамика на фоне терапии. У детей, переведенных с аминокислотной смеси на смеси на основе глубокого гидролиза, состояние оставалось стабильным, ухудшения симптомов отмечено не было. У вновь включенных в исследование детей, получивших как стартовую терапию смеси на основе глубокого гидролиза, ко 2-й неделе применения результаты были следующие: полное достижение результата (10 баллов) — у 16 (50%) пациентов, значительное улучшение кожного процесса (8–9 баллов) — у 9 (30%), умеренное улучшение (6–7 баллов) — у 6 (20%). У 2 (6%) детей результат отсутствовал, что явилось причиной назначения Nutrilon® Аминокислоты. После перехода на аминокислотную смесь была достигнута положительная динамика симптомов. Родители одного пациента отказались от приема Nutrilon® Пепти Гастро, несмотря на хороший результат. Остальные дети ($n=31$) продолжили нутритивную терапию смесями Nutrilon® Пепти Аллергия и Nutrilon® Пепти Гастро.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический пример № 1.

Мальчик 4 мес жизни, находился на искусственном вскармливании. С первого месяца жизни — обширные проявления аллергического процесса на коже в виде гнейса, пятнисто-папулезной сыпи, участков шелушения, участков «лаковой кожи» на голенях и плечах. Площадь поражения кожи периодически достигала 80%. Беспокоит зуд, умеренные гастроинтестинальные проявления. Получал местную терапию — антигистаминные препараты в течение 3 мес с периодическим неполным эффектом. Питание до начала исследования: НАН, НАН ГА, НАН кисломолочный, НАН безлактозный, Нутрисоя, Фрисопеп — с периодической неполной динамикой.

Динамика процесса при использовании Nutrilon® Аминокислоты:

- на 1-й неделе отменена системная медикаментозная терапия;
- на 2-й неделе отменены цинксодержащие местные препараты;
- на 3-й неделе площадь кожного процесса составила 6%;
- на 4-й неделе переведен на Nutrilon® Пепти Аллергия;
- с 6 мес жизни получает гипоаллергенный прикорм.

Клинический пример № 2.

Мальчик 1 мес жизни на искусственном вскармливании с рождения. С первого месяца жизни — обширные проявления аллергического процесса на коже в виде гнейса, пятнисто-папулезной сыпи, участков мокнутия. Площадь поражения кожи 60%. Беспокоит

зуд, выраженные гастроинтестинальные проявления в виде частого, жидкого, неомогенного стула без патологических включений. Проведен курс антибактериальной и гормональной терапии, затем местное лечение + антигистаминные препараты. При отмене системной кортикостероидной терапии — обострение. Питание: сменили 3 смеси на основе цельного белка коровьего молока — без динамики.

Динамика процесса при использовании Nutrilon® Аминокислоты:

- на 1-й неделе отменена медикаментозная терапия;
- на 2-й неделе полностью чистая кожа;

- на 4-й неделе переведен на Nutrilon® Пепти Гастро;
- с 6 мес жизни получает гипоаллергенный прикорм.

Таким образом, исследование показало высокую эффективность и хорошую переносимость смесей Nutrilon® Аминокислоты, Nutrilon® Пепти Аллергия, Nutrilon® Пепти Гастро с быстрым и стойким достижением результата. Предлагаемая схема продолженной нутритивной терапии с этапным применением смесей Nutrilon® Пепти Аллергия и Nutrilon® Пепти Гастро может быть использована для постепенного расширения диеты при лечении пищевой аллергии у детей первого года жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Vandenplas Y., Koletzko S., Isolauri E. et al.* Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007; 92: 902—908.
2. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации. Союз педиатров России. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Т.Э. Боровик и др. М: Педиатр 2014; 48. (Diagnosis and treatment of allergy to cow's milk protein in infants and young children: guidelines. Union of pediatricians of Russia. A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, T.E. Borovik et al. (eds.). Moscow: *Pediatr* 2014; 48.)
3. Пищевая аллергия. Руководство для врачей. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Т.Э. Боровик, С.Г. Макаровой. М: Педиатр 2013; 160. (Food allergy. Guidance for doctors. A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, T.E. Borovik, S.G. Makarova (eds.). Moscow: *Pediatr* 2013; 160.)
4. *Arslanoglu S., Moro G.E., Schmitt J. et al.* Early dietary intervention with a mixture of prebiotics oligosaccharides incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr* 2008; 138: 1091—1095.
5. *Пампура А.Н., Лаврова Т.Е., Филатова Т.А. и др.* Результаты открытого многоцентрового исследования в России: высокогидролизованная смесь на основе сывороточного белка с пребиотиками галакто- и фруктоолигосахаридами эффективно купирует симптомы атопического дерматита. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2014; 4: 96—104. (Pampura A.N., Lavrova T.E., Filatova T.A. et al. A highly hydrolyzed formula based on whey protein with the prebiotics galactooligosaccharides and fructooligosaccharides effectively abolishes the symptoms of atopic dermatitis: Results of a multicenter open-label trial in Russia. *Ros vestn perinatal i pediat* 2014; 4: 96—104.)
6. *Пампура А.Н., Лаврова Т.Е., Тренева М.С. и др.* Эффективность аминокислотной смеси при тяжелом атопическом дерматите у детей первого года жизни: результаты открытого многоцентрового проспективного исследования. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2013; 1: 93—100. (Pampura A.N., Lavrova T.E., Treneva M.S. et al. Effectiveness of the amino acid formula in severe atopic dermatitis in infants: results of an open multicenter prospective study. *Ros vestn perinatal i pediat* 2013; 1: 93—100.)
7. *Варламов Е.Е., Виноградова Т.В., Чусляева А.А., Пампура А.Н.* Особенности цитокинового профиля у детей ран-
- него возраста с множественной непереносимостью пищевых белков. *Рос аллергол журн* 2012; 5: 76—80. (Varlamov E.E., Vinogradova T.V., Chuslyayeva A.A., Pampura A.N. Features of the cytokine profile in infants with multiple food intolerances proteins. *Ros allergol zhurn* 2012; 5: 76—80.)
8. *Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Макарова С.Г.* Аллергия на белок коровьего молока: тактика ведения больных на разных этапах диетотерапии. *Педиатрия* 2013; 6: 68—77. (Namazova-Baranova L.S., Borovik T.E., Makarova S.G. Allergy to cow's milk protein: tactics of the patients at different stages of dietetics. *Pediatrya* 2013; 6: 68—77.)
9. *Намазова-Баранова Л.С.* Атопический дерматит. М: Педиатр, 2014; 72. (Namazova-Baranova L.S. Atopic dermatitis. Moscow: *Pediatr* 2014; 72.)
10. *Verwimp J.J., Bindels J.G., Barents M. et al.* Symptomatology and growth in infants with cow's milk protein intolerance using two different whey-protein hydrolysate based formulas in a Primary Health Care setting. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: Suppl 1: 39—48.
11. *Giampietro P.G., Kjellman N.I., Oldaeus G. et al.* Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 83—86.
12. *Moro G., Arslanoglu S., Stahl B. et al.* A mixture of prebiotics oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 2006; 91: 814—819.
13. *Филатова Т.А., Таран Н.Н., Лаврова Т.Е.* Причины недостаточной эффективности лечения пищевой аллергии у детей раннего возраста. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2012; 3: 100—105. (Filatova T.A., Taran N., Lavrova T.E. Reasons for lack of effectiveness of treatment of food allergy in infants. *Ros vestn perinatal i pediat* 2012; 3: 100—105.)
14. Национальная стратегия оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М: Союз педиатров России 2011; 68. (National Strategy of optimizing feeding infants in the Russian Federation. Moscow: Russian Union of pediatricians 2011; 68.)
15. *Koletzko S., Niggemann B., Arato A. et al.* Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children. ESPGHAN GI committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 2: 221—229.
16. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. World Allergy Organization. WAO J 2010; 105.

Поступила 10.10.14

N1

в лечебно-профилактических смесях*



с рождения



с рождения

* Nutrilon — №1 в денежном выражении по категории Замена/теплой грудного молока в сегменте Специальных смесей для питания детей до года. Расчеты ООО «Нутриция» частично основаны на данных, содержащихся в отчетах Nielsen по аудиту розничной торговли по категории Замена/теплой грудного молока в сегменте Специальных смесей для детей до года (сегмент определен ООО «Нутриция» за период Июль 2013 г. — Июль 2014 г., в Российской Федерации, действующий на 12 августа 2014 г. © 2014, ООО «ЭИ СИ НМЛБСЕН»). Реклама №ИР1499/08.14, №ИР1497/08.14.

Смеси Nutrilon® — питание при отсутствии возможности грудного вскармливания или недостатке грудного молока. Важно! Грудное молоко — лучшее питание для здорового роста и развития малыша. Врачу следует объяснить матери преимущества грудного вскармливания, обучить способам сохранения лактации, а также предупредить, что перед применением смеси необходимо проконсультироваться со специалистом. Информация только для сотрудников системы здравоохранения.

NUTRICIA
Nutrilon

Всегда стремиться к большему

Клиническая эффективность смесей на основе козьего молока с пребиотиками в питании детей с функциональными нарушениями пищеварения

С.Н. Денисова, М.Ю. Белицкая, Т.Б. Сенцова, В.А. Ревякина, Л.И. Ильенко, С.В. Богданова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского; Научно-исследовательский институт питания РАМН; Городская поликлиника № 219, Москва

Clinical efficacy of goat's milk-based formulas containing prebiotics in the feeding of infants with functional indigestion

S.N. Denisova, M.Yu. Belitskaya, T.B. Sentsova, V.A. Revyakina, L.I. Iliencko, S.V. Bogdanova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; G.N. Speransky City Children's Clinical Hospital Nine, Moscow; Research Institute of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; City Polyclinic Two Hundred and Nineteen, Moscow

Проведена оценка клинической эффективности адаптированных формул Нэнни 1 и 2 с пребиотиками в питании детей первого года жизни с функциональными нарушениями пищеварения. Под наблюдением находились 120 детей первого года жизни. Из них 27 пациентов первых 5 мес жизни получали смесь Нэнни 1 с пребиотиками и 33 ребенка 5,5–6 мес жизни сменили смесь на Нэнни 2 с пребиотиками (основная группа). Группу сравнения составили 60 детей, находившихся на искусственном вскармливании, перешедшие на питание смесью Нэнни классика без пребиотиков. На фоне приема смесей Нэнни на основе козьего молока (от 1 до 3 мес) отмечалось уменьшение или исчезновение симптомов функциональных нарушений пищеварения, улучшался характер стула, снижалось число детей с отклонениями кишечной микрофлоры. Повышались показатели секреторных IgA и снижался уровень С-реактивного белка в копрофильтратах, что указывало на повышение местного иммунитета в кишечнике и снижение воспаления. Наиболее выраженный положительный эффект наблюдался у детей, получавших смеси с пребиотиками. Таким образом, смеси Нэнни 1 и 2 с пребиотиками для вскармливания детей первого года жизни характеризуются хорошей переносимостью, способствуют купированию симптомов функционального нарушения пищеварения, улучшению всасывания нутриентов в тонкой кишке, обеспечивают профилактику дисбиоза кишечника и хронических расстройств питания. У большинства детей, принимавших смеси, не отмечалось непереносимости или аллергических реакций.

Ключевые слова: дети, питание, пребиотики, козье молоко.

The clinical efficacy of adapted Nanny 1 and 2 formulas containing prebiotics in the diet of infants with functional indigestion during the first year of life was evaluated. A total of 120 babies during the first year of life were followed up. Of them, 27 patients within the first 5 months of life received the formula Nanny 1 with prebiotics, which was replaced by Nanny 2 with prebiotics in 33 infants during 5,5–6 months of life (a study group). A comparison group consisted of 60 formula-fed infants of the same age who switched to the formula Nanny classic without prebiotics. During the use of Nanny goat's milk based formulas for 1 to 3 months, there was a reduction or cessation of the symptoms of functional ingestion, improvement in stool pattern, and a decline in the number of infants with disordered intestinal microflora. The values of secretory IgA increased and the level of C-reactive protein decreased in the coprofiltrates, suggesting that there was increased higher local intestinal immunity and reduced inflammation. The most pronounced positive effect was observed in the babies who were fed the formulas containing prebiotics. Thus, Nanny 1 and 2 formulas with prebiotics for feeding babies during the first year of life show good tolerability, relieve the symptoms of functional indigestion, and prevent enteric dysbiosis and chronic eating disorders.

Key words: children, feeding, prebiotics, goat's milk.

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6: 114–119

Адрес для корреспонденции: Богданова Светлана Владимировна — врач-педиатр Городской поликлиники № 219
125373 Москва, б-р Яна Райниса, д. 47

Ильенко Лидия Ивановна — д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Денисова Светлана Николаевна — д.м.н., проф. той же каф., врач-педиатр Детской городской клинической больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского
Белицкая Марина Юрьевна — к.м.н., врач-педиатр той же больницы
123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29

Сенцова Татьяна Борисовна — д.м.н., проф., зав. лабораторией клинической биохимии, иммунологии и аллергологии Клиники НИИ питания РАМН
Ревякина Вера Афанасьевна — д.м.н., проф., зав. аллергологическим отделением того же учреждения
115446 Москва, Каширское шоссе, д. 21

Анатомо-физиологические особенности и незрелость нейрогуморальной регуляции моторики желудочно-кишечного тракта часто способствуют развитию функциональных нарушений пищеварения у детей первого года жизни. К наиболее распространенным клиническим проявлениям указанных нарушений у детей первого года жизни относят синдром срыгивания, кишечные колики, метеоризм, диспепсию, функциональные запоры, младенческую дисхезию (затрудненная дефекация), синдром нерегулярного стула [1, 2]. При этом необходимо исключать гастроинтестинальную форму пищевой аллергии, ассоциированную с аллергией к белкам коровьего молока, которая может сопровождаться клиническими

симптомами функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта [3, 4].

Кишечный биоценоз играет важную роль в формировании барьерной функции кишечника и нормализации его моторики у детей первого года жизни. Преобладание бифидобактерий в составе интестинальной микрофлоры младенцев, находящихся на грудном вскармливании, объясняется наличием в женском молоке определенных компонентов, однако механизм этого явления до конца неизвестен. Считается, что бифидогенный эффект могут оказывать такие компоненты молока, как молочная сыворотка и лактоферрин. Кроме того, доказано, что бифидогенными веществами являются олигосахариды грудного молока, которые представляют вторую по количеству углеводную фракцию молока после лактозы. В настоящее время галактоолигосахариды считаются основными пребиотиками женского молока, которые обеспечивают формирование нормальной микрофлоры кишечника ребенка и поддержание ее стабильности [2, 5, 6]. Известно, что олигосахариды — прототип пребиотиков, так как они избирательно облегчают рост *Bifidobacteria* и *Lactobacilli* в кишечнике новорожденных детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании [7]. Бифидогенные бактерии, населяющие толстую кишку, участвуют в реализации иммунологических защитных механизмов. При токсическом или антигенном воздействии энтероциты путем определенных активирующих сигналов стимулируют экспрессию генов, отвечающих за транскрипцию и трансляцию молекул цитокинов. Кроме того, происходит выброс факторов роста, необходимых для стимуляции пролиферации и дифференцировки поврежденного участка слизистой оболочки [7].

На сегодняшний день известно более 100 различных олигосахаридов, некоторые из них имеют высокую молекулярную массу и обладают сложной структурой. Пребиотики-олигосахариды, являясь неперевариваемыми пищевыми ингредиентами, избирательно стимулируют рост и активность бифидобактерий и лактобактерий, тем самым значительно изменяя микробиоценоз кишечника. В связи с этим олигосахариды необходимо вводить в состав смесей для искусственного вскармливания [2, 8].

В последнем клиническом исследовании в Австралии проводился сравнительный анализ эффективности формулы на основе цельного козьего молока и смеси на основе коровьего молока. Кишечная микробиота у детей, получавших смесь на основе новозеландского козьего молока, не отличалась от аналогичных показателей у детей на грудном вскармливании. Полученные данные показали, что формула на основе цельного козьего молока содержит факторы, обладающие пребиотической активностью, тогда как сывороточная смесь на основе коровьего молока такой особенностью не обладает [9].

Цель работы: оценка клинической эффективности адаптированных формул Нэнни 1 и 2 с пребиотиками в питании детей первого года жизни с функциональными нарушениями пищеварения.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 120 детей первого года жизни с нарушениями пищеварения в виде срыгиваний, кишечной колики, отклонений частоты, консистенции и цвета стула. На момент обращения к врачу все дети находились на искусственном вскармливании смесями на основе коровьего молока. С согласия родителей 60 детей (основная группа) были переведены на смесь на основе козьего молока с пребиотиками. Так, 27 пациентов первых 5 мес жизни получали смесь Нэнни 1 с пребиотиками и 33 ребенка 5,5–6 мес жизни — смесь Нэнни 2 с пребиотиками. Группу сравнения составили 60 детей того же возраста, находившихся на искусственном вскармливании (29 пациентов до 5 мес жизни и 31 ребенок 5,5–6 мес жизни) и перешедшие на питание смесью Нэнни классика без пребиотиков. В эту группу в основном вошли дети с частым и разжиженным стулом и были исключены дети с запорами. Длительность грудного вскармливания у пациентов, находившихся на искусственном вскармливании, была 2–3 мес. Длительность наблюдения составила от 1 до 3 мес.

Клиническое наблюдение за детьми включало еженедельный осмотр в условиях консультативной поликлиники с регистрацией динамики общего состояния, оценку клинических симптомов функциональных нарушений кишечника. Клинические анализы крови, копрологические исследования у ребенка проводились один раз в месяц, УЗИ органов брюшной полости — один раз в 3 мес. Антропометрия младенца и контрольное взвешивание осуществлялись при каждом осмотре врача не реже 1 раза в 10 дней. Физическое развитие детей оценивалось с использованием центильного метода. Рацион питания ребенка рассчитывался индивидуально с использованием калорийного метода, а также с помощью метода воспроизведения питания.

Для исследования кишечного микробиоценоза у детей собирали пробы кала, которые исследовали не позднее 12–18 ч после отбора проб. Если кал был собран у детей накануне исследования, его хранили в холодильнике при температуре 4–8°C. Исследование проводили по общепринятой методике [10]. Оценку полученных результатов осуществляли с использованием норм, утвержденных отраслевым стандартом 91500.110004-2003 МЗ России. Микрофлору кишечника изучали количественным методом в соответствии с методическими рекомендациями Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Вильшанской

(1977) и Приказом МЗ РФ № 535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических, бактериологических методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лечебно-профилактических учреждениях».

Содержание секреторных иммуноглобулинов А (sIgA1 и sIgA2) в копрофилтратх определяли методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini (1965) с использованием моноспецифических антител к SC-фрагменту IgA производства Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. И. Габричевского.

Обработку полученных результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica фирмы StatSoft Inc. (США) для персонального компьютера. Для анализа полученных результатов определяли средние значения признака (M), стандартные ошибки среднего (m). Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента (t) для независимых и связанных выборок при значениях вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех детей отмечалась хорошая переносимость смесей на основе козьего молока, аллергические реакции в виде гиперемии щек наблюдались у 2 детей (они были исключены из исследования), среднемесячная прибавка массы и длины тела соответствовали возрастным среднестатистическим нормам (табл. 1), усиления клинических симптомов функциональных нарушений пищеварения у детей не отмечалось.

При оценке функционального состояния кишечника и характера стула были получены следующие результаты: у половины детей стул был кашицеобразный без посторонних примесей; у другой половины пациентов отмечалась разжиженная консистенция стула, тугой стул и запор; у $1/3$ детей была кишечная колика; у половины детей цвет стула был желто-зеленый и зеленый. У пациентов обеих групп в возрасте до 5 мес имела место большая частота диарей, а у пациентов старше 5 мес жизни чаще наблюдались запоры. Зеленая окраска стула и лейкоциты в фекалиях встречались с одинаковой частотой у всех детей. В обеих группах в большом проценте случаев имели место отклонения в составе микрофлоры кишечника.

На фоне питания смесями на основе козьего молока с пребиотиками у всех больных отмечалось исчез-

новение или уменьшение симптомов функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. У большинства пациентов исчезли кишечная колика и срыгивания, снизилось число детей с жидким, тугим стулом и констипацией, уменьшилось содержание лейкоцитов в кале, у большинства больных была желтая окраска фекалий. Аналогичное улучшение пищеварения было получено в группе сравнения, получавших смесь Нэнни классика без пребиотиков. В этой группе обращала на себя внимание хорошая динамика клинических симптомов у пациентов с разжиженным стулом и зеленой окраской фекалий (табл. 2 и 3).

На фоне приема смесей на основе козьего молока, особенно в группе детей, получавших смеси с пребиотиками, снизилось количество случаев обнаружения в стуле нейтрального жира, жирных кислот, мыла, слизи и кислой реакции фекалий (табл. 4). Наличие мышечных волокон и растительной клетчатки у детей второго полугодия жизни было связано с получением овощного и мясного прикормов. На фоне получаемых смесей также снизилось количество детей, у которых были обнаружены эти компоненты в стуле, что свидетельствовало об улучшении пищеварения у детей.

Результаты исследований кишечного микробиоценоза у детей до и на фоне приема смесей Нэнни на основе козьего молока представлены в табл. 5. Как видно из табл. 5, до приема смесей Нэнни у всех детей отмечалось снижение общего количества кишечной палочки и были выявлены ее штаммы: *E.coli* со слабо-ферментативными свойствами и лактозонегативная; кроме того, примерно у 39–40% детей из обеих групп отмечался рост гемолизующей *E.coli*. Что касается других микроорганизмов, то у младенцев отмечался высокий уровень энтерококков, напротив, рост золотистого стафилококка был повышен только в группе сравнения. В обеих группах у одинакового количества детей был снижен уровень лактобактерий и бифидобактерий. Поскольку клинических проявлений дисбиоза кишечника у детей не наблюдалось, указанные изменения кишечной микрофлоры расценивались как адаптационные. Полученные результаты исследования микробного пейзажа кишечника у здоровых детей совпали с данными литературы [11–13]. Назначение этим детям смесей на основе козьего молока с пребиотиками способствовало подавлению роста *Proteus*, грибов рода *Candida*, золотистого ста-

Таблица 1. Среднемесячная прибавка массы и длины тела у детей на фоне питания смесями Нэнни

Группа детей	Среднемесячная прибавка	
	массы тела, г	длины тела, см
Нэнни 1 ($n=27$)	799,8 $\pm$ 78,1	1,9 $\pm$ 0,2
Нэнни 2 ($n=33$)	878,5 $\pm$ 65,1	1,8 $\pm$ 0,2
Нэнни классика ($n=60$)	881,2 $\pm$ 85,2	1,6 $\pm$ 0,9

Таблица 2. Частота (в %) клинических симптомов у детей основной группы, получавших смеси на основе козьего молока с пребиотиками (n=60)

Клинические симптомы	Дети, получавшие Нэнни 1 (n=27)		Дети, получавшие Нэнни 2 (n=33)	
	до приема смеси	на фоне приема смеси	до приема смеси	на фоне приема смеси
Кишечная колика	34,0	9,0	28,0	0
Срыгивания	26,2	5,6	18,5	3,2
Частота стула:				
≥4раз/сут	18,7	9,4	3,7	0
<1 раз/сут	11,5	0	22,2	2,7
Тугой стул (1—3 по Бристольской шкале)	29,6	0	62,0	3,8
Констипация	14,7	0	45,3	0
Разжиженный стул (6—7 по Бристольской шкале)	45,9	8,0	13,4	0
Зеленый цвет кала	46,1	12,5	32,1	0
Лейкоциты в кале более 4	39,0	4,7	22,1	6,2
Кровь в кале	3,2	0	10,6	0
Отклонения в микрофлоре кишечника	88,2	78,2	89,3	85,7

Таблица 3. Частота (в %) клинических симптомов у детей группы сравнения, получавших смеси на основе козьего молока без пребиотиков (n=60)

Клинические симптомы	Дети, получавшие Нэнни классика в первом полугодии жизни (n=29)		Дети, получавшие Нэнни классика во втором полугодии жизни (n=31)	
	до приема смеси	на фоне приема смеси	до приема смеси	на фоне приема смеси
Кишечная колика	36,0	11,0	25,0	0
Срыгивания	28,0	0	19,0	1,2
Частота стула:				
≥4раз/сут	20,0	0	22,2	0
<1 раз/сут	0	5,5	5,6	0
Тугой стул (1—3 по Бристольской шкале)	5,0	0	11,2	11,5
Констипация	0	0	0	0
Разжиженный стул (6—7 по Бристольской шкале)	36,7	5,8	27,7	0
Зеленый цвет кала	46,1	5,0	41,2	12,5
Лейкоциты в кале более 4	15,0	7,2	22,1	6,2
Кровь в кале	0	0	7,8	0
Отклонения в микрофлоре кишечника	98,2	88,2	95,3	66,7

филококка; число бифидобактерий и лактобактерий повысилось.

На основании анализа полученных данных можно заключить, что на фоне приема смесей Нэнни с пребиотиками на основе козьего молока отмечалось уменьшение или исчезновение клинических симптомов функциональных нарушений пищеварения, улучшался характер стула, снижалось число детей с отклонениями со стороны кишечной микрофлоры. Кроме того, наблюдалось повышение показателей секреторных иммуноглобулинов и снижение уровня С-реактив-

ного белка в копрофильтратах (n=78), что указывало на улучшение местного иммунитета в кишечнике и уменьшение воспаления. Нужно отметить, что наиболее выраженный положительный клинический эффект был получен у детей, получавших смеси с пребиотиками.

Таким образом, смеси Нэнни 1 и 2 с пребиотиками для вскармливания детей первого года жизни характеризуются хорошей переносимостью, охотно принимаются пациентами, способствуют купированию симптомов функционального нарушения пищева-

Таблица 4. Динамика показателей копрограмм у детей с функциональными нарушениями пищеварения (в %; n=120)

Клинические показатели	Дети, получавшие смеси с пребиотиками (n=60)				Дети, получавшие смесь без пребиотиков (n=60)			
	Нэнни 1 (n=27)		Нэнни 2 (n=33)		Нэнни классика, первое полугодие жизни (n=29)		Нэнни классика, второе полугодие жизни (n=31)	
	до приема	на фоне приема	до приема	на фоне приема	до приема	на фоне приема	до приема	на фоне приема
Мышечные волокна с исчерченностью	0	0	0	0	0	0	0	0
Мышечные волокна без исчерченности	0	0	11,1	7,6	0	0	0	0
Соединительная ткань	0	0	0	0	0	0	0	0
Жир нейтральный	6,6	0	0	0	17,2	0	0	0
Жирные кислоты	0	0	7,6	0	39,6	0	0	0
Мыла	8,0	0	0	0	18,4	0	10,0	0
Растительная клетчатка:								
переваренная	0	0	15,3	11,1	0	0	20,1	15,6
непереваренная	0	0	0	0	0	0	10,0	0
Крахмал:								
внеклеточный	0	0	3,8	0	16,4	0	10,0	0
внутриклеточный	0	0	3,8	0	0	0	0	0
Иодофильная флора	13,3	4,0	19,2	0	0	0	36,4	11,3
Слизь	8,0	0	11,4	0	21,3	0	45,2	12,4
Дрожжи	0	0	0	0	0	0	9,1	0
Реакция кала кислая	92,3	73,3	69,2	55,5	83,2	64,5	70,0	51,2

Таблица 5. Динамика отклонений кишечной микрофлоры у детей с функциональными нарушениями пищеварения ($M \pm m$; n=120)

Вид микроорганизма	Дети, получавшие смеси с пребиотиками (n=60)		Дети, получавшие смесь без пребиотиков (n=60)	
	до приема	на фоне приема	до приема	на фоне приема
Бифидобактерии, lg8	7,3±0,89	8,0±0,81	7,3±1,11	8,0±0,61
Лактобактерии, lg6	6,4±0,87	6,4±0,92	6,0±1,0	5,3±0,72
<i>E.coli</i> , lg	6,9±0,46	6,6±0,25	6,55±0,99	5,8±0,94
<i>E.coli</i> СФ, %	0,12±0,88	0	1,3±0,82	0
<i>E.coli</i> hem+, %	2,1±0,26	1,75±0,36	4,3±0,71	4,5±0,39
<i>E.coli</i> lac-, %	0,6±0,51	0,6±0,70	0,85±0,56	6,3±0,97
Энтерококки, lg	5,8±0,52	6,1±0,33	4,5±0,93	4,1±0,95
<i>Proteus</i> , lg5	0,8±0,40	0,2±0,651	1,9±0,54	0,7±0,09
Клебсиелла, lg5	2,4±0,22	1,9±0,68	1,2±0,74	0,7±0,88
<i>Candida</i> , lg3	0,9±0,75	0,4±0,81	1,7±0,62	0,7±2,13
<i>Staph. aureus</i> , lg3	2,3±0,46	2,1±0,34	8,2±0,95	2,3±1,63
Другие условно-патогенные микроорганизмы, lg3	0,3	0	0	0

ния, обеспечивают профилактику дисбиоза кишечника и хронических расстройств питания. У боль-

шинства детей, принимавших смеси, не отмечалось непереносимости или аллергических реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. Пособие для врачей. М 2001; 16—17. (Havkin A.I. Functional disorders of the gastrointestinal tract in infants. Moscow 2001; 16—17.)
2. Суржик А.В., Мозолева Ю.С. Роль пребиотиков и нуклеотидов в формировании барьерной функции кишечника у детей первого года жизни. Вopr практич педиат 2011; 3: 92—96. (Surzhik A.V., Mozoleva Ju.S. The role of prebiotics and nucleotides in the formation of intestinal barrier function in children in the first year of life. Vopr praktich pediat 2011; 3: 92—96.)
3. Vandenplas Y., Veereman-Wauters G., De Greef E. et al. Gastrointestinal manifestation of cow's milk protein allergy or intolerance and gastrointestinal motility. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 53: Suppl 2: S15—S17.
4. Vandenplas Y., Gottrand F., Veereman-Wauters G. et al. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy and gastrointestinal motility. Acta Paediatr 2012; 101: 11: 1105—1109.
5. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Малкох А.Ф. Пребиотики в питании: физиологическое значение. Лекции по педиатрии. Т. 7. Диетология и нутрициология. Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключникова, Ю.Г. Мухиной. М: РГМУ 2007; 120—125. (Bel'mer S.V., Gasilina T.V., Malkoch A.F. Prebiotics in nutrition: the physiological significance. Lectures on pediatrics. V.7. Dietitians and Nutritionists. V.F. Demina, S.O. Kljuchnikova, Ju.G. Muhinoj (eds). M: RGMU 2007; 120—125.)
6. Jenne H.A., Snegovickaja M.N. Нарушение микробиоценоза кишечника у детей: причины развития и методы коррекции. Вopr практич педиат 2011; 2: 41—46. (Geppe N.A., Snegovickaja M.N. Violation microbiocenosis bowel in children: Causes of development and methods of correction. Vopr praktich pediat 2011; 2: 41—46.)
7. Rinne M.M., Gueimonde M., Kalliomaki M. et al. Similar bifidogenic effects of prebiotic-supplemented partially hydrolyzed infant formula and breastfeeding on infant gut microbiota. FEMS Immunol Med Microbiol 2005; 43: 1: 59—65.
8. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М: Союз педиатров России 2011; 68. (The national program to optimize feeding infants during the first year of life in the Russian Federation. Moscow: Sojuz pediatrov Rossii 2011; 68.)
9. Tannock G.W., Lawley B. Comparison of the compositions of the stool microbiotas of infants fed goat milk formula, cow milk-based formula, or breast milk. Appl Environ Microbiol 2013; 79: 3040—3048.
10. Володин Н.Н., Ефимов Б.А., Пикина А.П. и др. Микробиологическая диагностика дисбактериозов кишечника. Пособие для врачей и студентов. М: МЗ РФ 1997; 24. (Volodin N.N., Efimov B.A., Pikina A.P. et al. Microbiological diagnosis of intestinal dysbiosis. Manual for physicians and students. Moscow: MZ RF 1997; 24.)
11. Кафарская Л.И., Постникова Е.А., Ефимов Б.А. Особенности становления нормальной микрофлоры кишечника у детей раннего возраста. Материалы XI Конгресса детских гастроэнтерологов России. Вopr дет диетол 2004; 2: 37—39. (Kafarskaja L.I., Postnikova E.A., Efimov B.A. Features of formation of the normal intestinal microflora in infants. Materials of XI Congress of pediatric gastroenterologists Russia. Vopr det dietol 2004; 2: 37—39.)
12. Brook I., Barrett C., Brinkman C. et al. Aerobic and anaerobic bacterial flora of the maternal cervix and newborn gastric fluid and conjunctiva: a prospective study. Pediatrics 1979; 63: 451—455.
13. Stark P.L., Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. J Med Microbiol 1982; 15: 2: 189—203.

Поступила 17.09.14



ВЫРАСТИМ ЗДОРОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ВМЕСТЕ!

СМЕСИ НЭННИ™ - это современные полностью адаптированные формулы на основе натурального цельного козьего молока из фермерских хозяйств Новой Зеландии.

БИБИКАШИ™ производятся в Германии из круп, имеющих европейский сертификат ORGANIC. Добавление полезного новозеландского козьего молока и смеси НЭННИ оптимизирует состав и повышает пищевую ценность БИБИКАШ. Содержат комплекс пребиотиков.

ДЕТСКИЕ ПЮРЕ БИБИКОЛЬ™ производятся в Германии из овощей, фруктов и ягод, выращенных в фермерских хозяйствах, имеющих европейский сертификат ORGANIC.

Пюре БИБИКОЛЬ приготовлены без добавления соли, сахара и крахмала. Гарантировано полное отсутствие пестицидов.

горячая линия 8 800 200 888 0
www.bibicall.ru

Современный подход к назначению прикормов для ранней профилактики дефицитных состояний у детей первого года жизни

Л.В. Левчук, Т.В. Бородулина, Н.Е. Санникова

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

A current approach to using additional foods for the early prevention of deficiency states in infants during the first year of life

L.V. Levchuk, T.V. Borodulina, N.E. Sannikova

Ural State Medical University, Yekaterinburg

Рассматриваются вопросы организации рационального вскармливания детей первого года жизни с использованием продуктов прикорма. Освещены современные подходы к назначению прикорма у детей, обосновываются сроки введения прикорма с учетом подготовленности ребенка к приему новой пищи и необходимости введения ряда микронутриентов для профилактики анемии, рахита, пищевой аллергии. Обсуждаются преимущества использования продуктов прикорма промышленного производства.

Ключевые слова: дети грудного возраста, прикорм, дефицитные состояния, микронутриенты.

The paper considers how to organize properly balanced feeding in infants during the first year of life, by using additional foods. It highlights current approaches to using the latter in the babies and provides a rationale for the time of giving additional foods, by taking into account the readiness of an infant to eat new foods and the need to incorporate micronutrients for the prevention of anemia, rickets, and food allergy. The benefits of using commercial products are discussed.

Key words: babies, additional foods, deficiency states, micronutrients.

Рациональное вскармливание и питание занимают одно из ключевых направлений в формировании здоровья детского населения. Адекватное обеспечение пищевыми веществами (макро- и микронутриентами) способствует оптимальному росту и развитию, созреванию и функционированию всех органов и систем. Нутритивный дисбаланс, особенно в раннем возрасте, зачастую приводит к формированию дефицитных состояний (анемия, рахит, белково-энергетическая недостаточность, паратрофия, йод-дефицитные состояния), хронических заболеваний, задержке физического и нервно-психического развития, несостоятельности иммунной системы [1–5]. Поступление питательных веществ в недостаточном или избыточном количестве, а также их неправильное соотношение может привести к патологическому влиянию на обмен веществ, структурным и функциональным изменениям органов и систем. В исследованиях последних лет особое внимание уделяется назначению таких микронутриентов, как кальций, цинк,

селен, железо и йод [6, 7]. Питание можно рассматривать как фактор риска формирования отклонений в состоянии здоровья детей и как фактор антириска — с помощью оптимального и сбалансированного питания можно успешно влиять на процессы роста и развития ребенка [8].

В последние годы значительное количество исследований посвящено грудному вскармливанию как оптимальному питанию ребенка первого года жизни; дискутируются вопросы длительности его использования и эффективности, уделяется внимание внедрению новых технологий при разработке продуктов детского питания промышленного производства. Наряду с этим дети, находящиеся на смешанном и искусственном вскармливании высокоадаптированными молочными смесями, нуждаются в своевременном назначении прикормов для профилактики развития дефицитных состояний.

В Российской Федерации определены оптимальные сроки введения прикорма для здоровых детей и детей, имеющих отклонения в состоянии здоровья. К 4-месячному возрасту пищеварительный тракт ребенка становится более зрелым: снижается проницаемость слизистой оболочки тонкой кишки, возрастает функциональная активность пищеварительных ферментов, формируется достаточный уровень иммунологической защиты кишечника; к этому возрасту ребенок приобретает способность проглатывать

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:115–125

Адрес для корреспонденции: Левчук Лариса Васильевна — к.м.н., доц. каф. факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней Уральского государственного медицинского университета

Санникова Наталья Евгеньевна — д.м.н., проф., зав. той же каф.

Бородулина Татьяна Викторовна — д.м.н., доц. той же каф.

620042 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

полужидкую и более густую пищу в связи с угасанием «рефлекса выталкивания ложки» [9—12]. Определен минимальный безопасный возраст, при котором возможно введение первых продуктов прикорма — 4 мес жизни. Экспериментальные исследования показывают, что с началом введения прикорма происходят адаптационные изменения в иммунной системе кишечника. Установлено, что риск развития атопии при раннем назначении прикорма (до 4 мес жизни) существенно выше, чем при более позднем [13—16]. В то же время позднее введение прикорма (после 6 мес жизни) может вызвать выраженный дефицит микронутриентов (железа, цинка и др.), создается необходимость быстрого введения сразу многих продуктов, что не является физиологичным и приводит к большой антигенной нагрузке [17—25].

В научной литературе активно обсуждается проблема формирования вкусовых предпочтений в раннем возрасте. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют в пользу наличия определенного критического периода, когда вкусовые предпочтения, заложенные под влиянием генетических факторов, подвергаются максимальному воздействию внешних факторов, среди которых ведущую роль играет первый опыт знакомства ребенка с различными вкусами в период введения прикорма [26].

В источниках литературы сообщается о недостатках продуктов прикорма домашнего приготовления. Каши и овощные пюре домашнего приготовления не только не сбалансированы по содержанию витаминов и микроэлементов, но и имеют более грубую и не соответствующую возрастным особенностям консистенцию. По содержанию соли, сахара, растительного или сливочного масла они превосходят продукты промышленного производства, в составе каш могут содержаться антинутритивные факторы (фитин), добавление соли в продукты питания детей грудного возраста способствует формированию привычки употреблять соленую пищу, предрасполагая к различным заболеваниям (болезни почек, артериальная гипертензия и др.). Добавление в «домашние» каши и овощные пюре сливочного и растительного масла в количествах, превышающих допустимые, использование жирных сортов мяса, птицы и рыбы приводит к несбалансированности суточного рациона в части соотношения насыщенные/ненасыщенные жиры, формируя тем самым с раннего возраста «атерогенный» профиль питания [27].

Свежеприготовленные соки в домашних условиях могут быть загрязнены тяжелыми металлами, пестицидами, радионуклидами, микробами, грибами. В крупах, бобовых, фруктах и овощах встречаются микотоксины, которые образуются в результате неправильного хранения. Известно, что микотоксины оказывают канцерогенное, мутагенное и тератогенное воздействие [28, 29].

С 2002 г. эксперты по питанию ВОЗ и российские педиатры-диетологи отдают предпочтение и убедительно демонстрируют преимущества промышленных продуктов прикорма для питания детей раннего возраста, чему способствует продолжающееся развитие индустрии детского питания в России. Эти продукты изготовлены из экологически чистого сырья с применением современных технологий, обогащены дополнительными нутриентами (микроэлементы, витамины, пре- и пробиотики, полиненасыщенные жирные кислоты и др.) и имеют гарантированный состав, соответствующий возрастным особенностям метаболизма и пищеварения, оказывают положительное влияние на состояние здоровья детей, позволяют профилактировать развитие дефицитных состояний [30—36].

Введение прикорма — сложный и достаточно длительный адаптационный процесс. Использование качественно новой пищи требует активизации ферментной, иммунной и моторно-эвакуаторной систем желудочно-кишечного тракта, что усиливает риск возникновения функциональных расстройств пищеварения и нарушений формирования пищевой толерантности [37, 38]. В период введения прикорма значительно увеличивается контакт организма ребенка с чужеродными антигенами пищевых продуктов и увеличивается разнообразие микрофлоры кишечника [39]. Чрезвычайно важны критерии готовности детей к введению прикормов и достаточная продолжительность этого процесса для обеспечения оптимальной метаболической адаптации [40].

В практике назначения прикорма произошли значительные изменения, акцентируется внимание на необходимости индивидуального подхода. Контролируемое клинико-физиологическое исследование, проведенное в НИИ питания РАМН, подтвердило возможность изменения существующей схемы введения прикорма: в качестве первого продукта рекомендуется использование безмолочной безглютеновой каши без сахара, особенно для детей из группы риска по аллергии. В соответствии с полученными результатами вместо единой схемы введения прикорма, действующей в стране много лет, предлагается использовать вариативные схемы, учитывающие индивидуальные особенности каждого ребенка [41].

В качестве первого блюда рекомендуется назначать прикорм на зерновой основе. Каши являются источником углеводов (до 70%), растительных белков (7—13%) и жиров (1—6%), а также основными поставщиками пищевых волокон и микроэлементов. До 8—9 мес жизни с кашами поступает 90% железа, в то время как за счет овощей и фруктов ребенок получает только 2—10% этого минерала. Это тем более важно, что доля мяса, рыбы, яиц в этом возрасте еще незначительна [42—44].

Согласно резолюции Всемирной ассамблеи

здравоохранения № 54.2 от 18 мая 2002 г. и № 59.13 от 4 мая 2006 г., детям, находящимся исключительно на грудном вскармливании, рекомендуется продолжать его до 6 мес жизни и, следовательно, прикорм нужно вводить с данного возраста. Отечественные ученые считают, что это возможно только в отношении здоровых детей, родившихся с нормальной массой тела (без гипотрофии или задержки внутриутробного развития), при полноценном питании матери с использованием специализированных обогащенных продуктов или комплексных витаминно-минеральных препаратов. В таком случае первым видом прикорма должны быть не фруктовые соки и пюре, а продукты с высокой энергетической плотностью — каши промышленного производства, обогащенные необходимыми минеральными веществами, витаминами, пре- и пробиотиками [45, 46].

Каши — наиболее оптимальный продукт прикорма, являющийся своеобразным мостиком для постепенного перехода от материнского молока или адаптированной молочной смеси к твердой пище. Пищевая ценность зерна зависит от его химического состава, а также определяется усвояемостью содержащихся в нем веществ. Наиболее рациональным в качестве первого прикорма рассматривается применение гречневой, рисовой и кукурузной инстантных безмолочных каш, не содержащих в своем составе глютена. При аллергии к белкам коровьего молока в рацион детей вводятся монокомпонентные, безмолочные каши, не содержащие каких-либо добавок. Наличие железодефицитной анемии диктует использование каш, обогащенных железом. В рацион питания детей с гипотрофией вводят высококалорийные молочные каши, энергетическая ценность которых может достигать 200 ккал/дл. При целиакии широко используются молочные и безмолочные каши, не содержащие глютена. У детей с лактазной недостаточностью успешно применяются безмолочные каши, разведенные безлактозными или соевыми смесями. Детям с запорами показаны гречневая, пшенная и овсяная каши, а детям с неустойчивым стулом и склонностью к поносам — рисовая каша [47].

Известно, что многие злаки содержат в значительном количестве фитаты, которые способны негативно влиять на всасывание железа и цинка (фитиновая кислота снижает биодоступность железа). В ходе исследования, проведенного в Швеции Т. Lind и соавт. (2003), не получено убедительных данных относительно того, что снижение содержания фитатов в продуктах прикорма может влиять на запасы железа и цинка в организме детей, по крайней мере, при условии использования в питании детей злаковых продуктов, обогащенных железом и содержащих адекватное количество аскорбиновой кислоты [48].

Все зерновые продукты в том или ином количестве содержат пищевые волокна, оказывающие опре-

деленное пребиотическое действие. Для усиления этого эффекта современные технологии позволяют вводить в состав отдельных каш как пре-, так и пробиотики, а также сочетать их, что способствует формированию и поддержанию нормальной кишечной флоры, помогает купировать проявления кишечных дисфункций [49]. Вопрос о норме потребления пищевых волокон у детей первых 2 лет жизни является дискуссионным. Согласно рекомендациям Американской педиатрической академии, у детей старше 2 лет суточное потребление пищевых волокон должно составлять: X (возраст в годах) + 5 г/сут. Однако в отношении потребления пищевых волокон у детей моложе 2 лет существуют различные взгляды. Так, С. Agostoni и соавт. (1995) полагают, что диета детей в возрасте 6—12 мес должна включать 5 г/сут пищевых волокон, а в возрасте 2 лет — 7 г/сут [50]. N. Moore и соавт. провели двойное слепое рандомизированное исследование, целью которого явилась оценка переносимости и влияния на состояние желудочно-кишечного тракта злаковых продуктов, обогащенных фруктоолигосахаридами (ФОС) [51]. Авторы доказали, что употребление продуктов, обогащенных ФОС, способствует более мягкому и регулярному стулу у детей без развития диареи. В ходе исследования отрицательных эффектов ФОС выявлено не было, показатели роста в основной и контрольной группах не различались.

В настоящее время много исследований посвящено вопросам прикорма у детей с аллергией. Показано, что у детей с отягощенным аллергоанамнезом введение прикорма может служить пусковым моментом развития аллергии. Это обусловлено более длительно сохраняющейся высокой проницаемостью кишечного барьера и несовершенством иммунного ответа у таких детей. С учетом особенностей нутритивного статуса у детей раннего возраста с аллергией в качестве первого рекомендуется использовать более энергоемкий — зерновой прикорм (безглютеновую кашу), за ним последует введение в рацион мяса. Важно не только учитывать потенциальную аллергенность продуктов, но и лимитировать их ассортимент — до 1—2 видов зерновых, мяса, овощей и фруктов. Введение овощного прикорма в рацион больных атопическим дерматитом, находящихся на естественном вскармливании, так же как и у здоровых детей, оказывало положительное влияние на характер стула, рост условно-патогенной микрофлоры [53, 54].

Одним из вариантов назначения первого прикорма является овощное пюре. Овощные консервы для детей производят из натуральных зрелых высококачественных овощей (моркови, картофеля, свеклы, томатов, кабачков, цветной капусты, капусты брокколи, зеленого горошка и др.), к которым добавляют зелень (укроп, петрушку, пастернак), лук, сладкий перец, растительное масло (подсолнечное, кукурузное, рапсовое и др.),

а также бобовые (фасоль, горох). Овощные пюре служат источником железа, калия, органических кислот, пищевых волокон, включая пектины, в связи с чем они особенно показаны детям со склонностью к запорам. В качестве первого овощного прикорма можно рекомендовать монопюре из моркови, картофеля, сладкого картофеля (батата), кабачков, цветной капусты, капусты брокколи (например, монокомпонентные пюре из линейки «ФрутоНяня»: «Пюре из цветной капусты», «Пюре из брокколи», «Пюре из моркови»). С 5 мес жизни ассортимент овощей может быть расширен за счет тыквы, капусты белокочанной, свеклы и др., причем пюре может быть уже не только моно-, но и поликомпонентным. Овощные консервы с включением зеленого горошка и других бобовых растений в соответствии с отечественными традициями следует назначать не ранее 7-месячного возраста. Это связано с тем, что в составе бобовых культур высок уровень пищевых волокон и особых видов сахаров — трисахаридов раффинозы и стахиозы, способных вызвать раздражение слизистой и усиление газообразования в кишечнике [34, 56]. Овощные пюре содержат пищевые волокна, которые способствуют выведению холестерина из организма, нормализации уровня глюкозы и инсулина в крови, выведению тяжелых металлов, радионуклидов, токсичных веществ (пищевые волокна связывают от 8 до 50% нитрозаминов и других гетероциклических соединений, обладающих канцерогенной активностью), удерживая воду, способствуют улучшению опорожнения кишечника, используются нормальной микрофлорой кишечника для своей жизнедеятельности.

Большое значение имеет производство овощных пюре. Сырьем являются свежие овощи, замороженные с использованием технологии шоковой заморозки. Изготовители овощных пюре для детского питания в настоящее время стремятся использовать современные технологии, позволяющие максимально сохранить полезные компоненты продукта. Наиболее оптимальным является состав с долей овощей 90%, а воды — не более 10% при отсутствии в составе муки, крахмала, консервантов, красителей, генномодифицированных ингредиентов [30].

В качестве современных продуктов для детей раннего возраста, получивших положительную оценку экспертов Союза педиатров России, может быть рекомендована продукция «ФрутоНяня», выпускаемая

русской компанией ОАО «ПРОГРЕСС». Продукты прикорма «ФрутоНяня» производятся из экологически чистого сырья, при этом их рецептура разработана с учетом рекомендаций российских педиатров и диетологов в соответствии с национальными вкусовыми традициями. В качестве пребиотического компонента в ряд продуктов прикорма «ФрутоНяня» (каши, нектары) введен инулин. Подобно другим пищевым волокнам, инулин при попадании в пищеварительный тракт в неизменном виде достигает толстой кишки, где проявляет свои функциональные свойства на уровне симбиотической флоры, избирательно стимулируя рост и метаболическую активность бифидобактерий и лактобацилл, активируя кишечную перистальтику и препятствуя возникновению запоров. В состав овощных пюре входят овощи, которые являются источниками растительных волокон, калия, железа; растительные масла (подсолнечное, кукурузное, рапсовое) — источники полиненасыщенных жирных кислот, иногда — пряности (петрушка, укроп, пастернак, лук, сладкий перец и др.). Овощные пюре «ФрутоНяня» не содержат соли, сахара, специй, лимонной и аскорбиновой кислот, крахмала, рисовой муки, консервантов, красителей, искусственных и вкусовых добавок, а также генетически модифицированных организмов. Для первого употребления рекомендованы монокомпонентные пюре из брокколи, из цветной капусты, имеющие в составе 90% овощей и 10% специально подготовленной детской воды. Их можно вводить с 4 мес жизни, а с 5-месячного возраста предлагается расширение вариантов — до двух или более овощей. Продукция приготовлена по современной технологии, сохраняющей естественный вкус, цвет и аромат овощей. Овощное сырье после сбора урожая замораживается вакуумным методом, что позволяет сохранить все полезные витамины и минералы. Продукция подвергается стерилизации в щадящем температурном режиме и упаковывается в вакуумных условиях. Детское питание «ФрутоНяня» имеет полный ассортимент продуктов для детей первого года жизни, что позволяет составить оптимально сбалансированный и разнообразный рацион питания ребенка, обеспечивающий его полным комплексом необходимых макро- и микронутриентов и способствующий правильному формированию вкусовых предпочтений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Тутельян А.В., Чумакова О. В. и др. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М 2011; 68. (Baranov A. A., Tutel'jan A. V., Chumakova O. V. et al. National program for optimization of feeding children in the first year of life in the Russian Federation. М 2011; 68.)
2. Тутельян В. А., Коня И.Я. Руководство по детскому питанию. М: Медицинское информационное агентство 2009; 952. (Tutel'jan V. A., Kon' I.Ja. A guide for child nutrition. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo 2009; 952.)
3. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Нетребенко О.К. Нарушения питания у детей раннего возраста. Лечащий врач

- 2010; 1: 36—41. (Skvorcova V. A., Borovik T. Je., Netrebenko O. K. Malnutrition in children of early age. *Lechashij vrach* 2010; 1: 36—41.)
4. Бородулина Т.В., Санникова Н.Е., Базарный В.В. и др. Оценка здоровья и состояния местного иммунитета у детей раннего возраста. *Вопр дет диетол* 2012; 1: 5—11. (Borodulina T.V., Sannikova N.E., Bazarnyj V.V. et al. Evaluation of health and the state of local immunity in children of early age. *Vopr det dietol* 2012; 1: 5—11.)
5. Батуринов А.К., Нетребенко О.К. Практика вскармливания детей первых двух лет жизни в Российской Федерации. *Педиатрия* 2010; 89: 3: 99—105. (Baturin A.K., Netrebenko O.K. The practice of feeding children during the first two years of life in the Russian Federation *Pediatr* 2010; 89: 3: 99—105.)
6. Казюкова Т.В., Сорвачева Т.Н., Тулупова Е.В. и др. Возможности диетической коррекции дефицита микронутриентов у детей раннего возраста. *Педиатрия* 2010; 89: 6: 77—82. (Kazjukova T. V., Sorvacheva T. N., Tulupova E. V. et al. Possibility of diet correction of micronutrient deficiencies among young children. *Pediatr* 2010; 89: 6: 77—82.)
7. Санникова Н.Е., Стенникова О.В., Левчук Л.В. Профилактика дефицитных по витаминам и минеральным веществам состояний у детей. *Вопр соврем педиат* 2012; 11: 1: 56—60. (Sannikova N.E., Stennikova O.V., Levchuk L.V. Prevention deficient in vitamins and mineral substances conditions in children. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2012; 11: 1: 56—60.)
8. Бородулина Т.В., Санникова Н.Е., Малямова Л.Н. Инновации в питании как фактор снижения риска алиментарно-зависимых заболеваний у детей раннего возраста. *Вопр соврем педиат* 2011; 4: 73—76. (Borodulina T.V., Sannikova N.E., Maljamova L.N. Innovations in nutrition as a factor reducing the risk of alimentary-dependent diseases in children of early age. *Vopr sovrem pediat* 2011; 4: 73—76.)
9. Конь И.Я. Современные представления об оптимальных сроках введения прикорма в питание детей первого года жизни. *Вопр дет диетол* 2006; 4: 3: 78—80. (Kon' I Ja. Modern ideas about the optimal timing of introduction of complementary foods in the diet of children in the first year of life. *Vopr det dietol* 2006; 4: 3: 78—80.)
10. Матальгина О.А., Луппова Н.Е. Переходное питание — зона повышенной ответственности перед развитием ребенка раннего возраста. *Вопр соврем педиат* 2011; 10: 1: 127—133. (Matalygina O.A., Luppova N.E. Transitional nutrition — zone of high responsibility before the development of the young child. *Vopr sovrem pediat* 2011; 10: 1: 127—133.)
11. Friel J. K., Hanning R. M., Isaak C. A. et al. Canadian infants nutrient intakes from complementary foods during the first year of life. *BMC Pediat* 2010; 10: 43.
12. Morgan J., Taylor A., Fewtrell M. Meat consumption is positively associated with psychomotor outcome in children up to 24 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 493—498.
13. Боровик Т.Э., Нетребенко О.К., Семенова Н.Н. и др. Инновационные подходы к организации прикорма детям с пищевой аллергией и из групп высокого риска по развитию атопии. *Педиатрия* 2011; 90: 3: 91—99. (Borovik T Je., Netrebenko O.K., Semenova N.N. et al. Innovative approaches to feeding children with food allergies and risk of atopy. *Pediatr* 2011; 90: 3: 91—99.)
14. Zutavern A., Brockov I., Schaaf B. et al. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics* 2006; 117: 2: 401—411.
15. Zutavern A., Brockov I., Schaaf B. et al. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from a prospective birth cohort study. *Lisa. Pediatrics* 2008; 121: 1: 44—52.
16. Hamelmann E., Beyer K., Gruber C. Primary prevention of allergy: avoiding risk or providing protection? *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 2: 233—245.
17. Espghan Committee on Nutrition. Complimentary feeding: A commentary by Espghan. *JPGN* 2008; 46: 99—110.
18. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Нетребенко О.К. и др. Научное обоснование схемы введения прикорма, изложенной в «Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации». *Вопр соврем педиат* 2011; 10: 6: 128—136. (Skvorcova V.A., Borovik T.Je., Netrebenko O.K. et al. Scientific substantiation of the scheme of introduction of complementary foods outlined in the "National program of optimization of feeding children in the first year of life in the Russian Federation". *Vopr sovrem pediat* 2011; 10: 6: 128—136.)
19. Nielsen S. B., Reilly J. J., Fewtrell M. S. et al. Adequacy of milk intake during exclusive breastfeeding: a longitudinal study. *Pediatrics* 2011; 128: 907—914.
20. Meingen-Derr J. K., Guerrero M. L., Altaye M. et al. Risk of infant anemia is associated with exclusive breast-feeding and maternal anemia in a Mexican cohort. *J Nutr* 2006; 136: 2: 452—458.
21. Kramer M. S., Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD003517.
22. Yang Z., Linnerdal B., Adu-Afarwah S. et al. Prevalence and predictors of iron deficiency in fully breastfed infants at 6 mo of age: comparison of data from 6 studies. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1433—1440.
23. Siimes M. A., Salmenpera L., Perheentupa J. Exclusive breastfeeding for 9 months: risk of iron deficiency. *J Pediat* 1984; 104: 196—199.
24. Dube K., Schwartz J., Mueller M. J. et al. Complementary food with low (8 %) or high (12 %) meat content as source of dietary iron: a double-blinded randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 2010; 49: 1: 11—8.
25. Chantry C. J., Howard C. R., Auinger P. Full breastfeeding duration and risk for iron deficiency in U. S. infants. *Breastfeed Med* 2007; 2: 63—73.
26. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Неофобия у младенцев: как сформировать у них вкусовые предпочтения? *Вопр соврем педиат* 2013; 12: 6: 61—66. (Zaharova I.N., Dmitrieva Ju.A. Neophobia babies: how to form their taste preferences? *Vopr sovrem pediat* 2013; 12: 6: 61—66.)
27. Файзуллина Р.А., Самороднова Е.А. Промышленные продукты прикорма в питании детей раннего возраста. *Рос вестн перинатол и педиат* 2011; 2: 114—118. (Fajzullina R.A., Samorodnova E.A. Industrial complementary foods in the diet of young children. *Ros vestn perinatol i pediat* 2011; 2: 114—118.)
28. Пырьева Е.А. Современные подходы к назначению прикорма у детей первого года жизни. *Вопр соврем педиат* 2010; 2: 150—155. (Pyr'eva E.A. Modern approaches to the appointment of complementary foods for children in the first year of life. *Vopr sovrem pediat* 2010; 2: 150—155.)
29. Матальгина О.А. Использование продуктов промышленного производства в питании детей раннего возраста. Настоятельная необходимость или простое расширение выбора? *Вопр соврем педиат* 2010; 5: 56—63. (Matalygina O.A. The use of the products of industrial production in the diet of young children. Urgent need or a simple extension of choice? *Vopr sovrem pediat* 2010; 5: 56—63.)
30. Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Нетребенко О.К. Прикорм в питании грудных детей. *Педиатрия* 2008; 87: 4: 79—85. (Borovik T.Je., Skvorcova V.A., Netrebenko O.K. Complementary foods in the diet of infants. *Pediatr* 2008; 87: 4: 79—85.)
31. World Health Assembly 2002. Document 55. Global strategy for infant and young child feeding. Geneva. WHO 2002; 37.
32. Кормление и питание грудных детей раннего возраста.

- ВОЗ 2001; 369. (Feeding and nutrition of infants early age. WHO 2001; 369.)
33. Конь И.Я., Сафронова А.И. Продукты прикорма промышленного производства в питании детей первого года жизни. *Вопр соврем педиат* 2010; 4: 119—123. (Kon' I.Ja., Safronova A.I. Complementary foods industrial production in the nutrition of children in the first year of life. *Vopr sovrem pediat* 2010; 4: 119—123.)
 34. Захарова И.Н., Мозжухина Л.И., Дмитриева Ю.А., Свиныцкая В.И. Продукты прикорма промышленного производства в питании детей раннего возраста. *Рос вестн перинатол и педиат* 2011; 6: 127—130. (Zaharova I.N., Mozzhuhina L.I., Dmitrieva Ju.A., Svinickaja V.I. Complementary foods industrial production in the diet of young children. *Ros vestn perinatol i pediat* 2011; 6: 127—130.)
 35. Кешисьян Е.С. Современные взгляды на введение прикорма детям первого года жизни. *Рос вестн перинатол и педиат* 2010; 46: 98—100. (Keshishjan E.S. Modern views on the introduction of complementary foods to infants in the first year of life. *Ros vestn perinatol i pediat* 2010; 4: 98—100.)
 36. Конь И.Я., Георгиева О.В. Продукты детского питания промышленного выпуска в педиатрической практике. *Педиатрия* 2014; 93: 3. (Kon' I.Ja., Georgieva O.V. Baby food industrial production in pediatric practice. *Pediatrija* 2014; 93: 3.)
 37. Топчий Н.В., Топорков А.С., Девятаева Ю.М. Актуальность коррекции микрофлоры при введении прикорма и искусственном вскармливании. *Вопр соврем педиат* 2012; 11: 3: 50—56. (Topchij N.V., Toporkov A.S., Devjataeva Ju.M. The relevance of the correction of the microflora during the complementary feeding and artificial feeding. *Vopr sovrem pediat* 2012; 11: 3: 50—56.)
 38. Денисов М.Ю. Острые пищеварительные расстройства у детей грудного возраста при введении прикорма. *Вопр соврем педиат* 2012; 11: 56: 98—103. (Denisov M.Ju. Acute digestive disorders in infants age at introduction of complementary foods. *Vopr sovrem pediat* 2012; 11: 5: 98—103.)
 39. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шентулин А.А. и др. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. *РЖГТК* 2011; 21: 5: 17—27. (Kuchumova S.Ju., Polujektova E.A., Sheptulin A.A. et al. The physiological importance of the intestinal microflora. *RZhGTK* 2011; 21: 5: 17—27.)
 40. Абрамова Т.В., Коновалова Л.С., Конь И.Я. Продукты прикорма промышленного выпуска в питании детей раннего возраста. *Медицинский совет* 2010; 14: 47—51. (Abramova T.V., Konovalova L.S., Kon' I.Ja. Complementary foods industrial output in the diet of young children. *Medicinskij совет* 2010; 14: 47—51.)
 41. Конь И.Я., Гмошинская М.В., Абрамова Т.В. и др. Клинико-физиологическое обоснование новой схемы введения прикорма. *Вопр дет диетол* 2011; 9: 3: 23—28. (Kon' I.Ja., Gmoshinskaja M.V., Abramova T.V. et al. Clinical-physiological rationale of the new scheme of introduction of complementary foods. *Vopr det dietol* 2011; 9: 3: 23—28.)
 42. Morgan J., Taylor A., Fewell M. Meat consumption is positively associated with psychomotor outcome in children up to 24 months of age. *J Pediat Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 493—498.
 43. Krebs N., Westcott J., Butler N. et al. Meat as a first complementary food for breastfed infants: feasibility and impact on zinc intake and status. *J Pediat Gastroenterol Nutr* 2006; 2: 207—214.
 44. Конь И.Я., Абрамова Т.В., Куркова В.И., Пустограев Н.Н. Каши в питании детей первого года жизни. *Лечащий врач* 2008; 6: 52—60. (Kon' I.Ja., Abramova T.V., Kurkova V.I., Pustograev N.N. Cereals in the diet of children in the first year of life. *Lechashhij vrach* 2008; 6: 52—60.)
 45. Боровик Т. Э., Ладодо К. С., Яцык Г. В. и др. Национальная стратегия вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Организация прикорма. *Практика педиатра* 2008; 3: 81—87. (Borovik T.Je., Ladodo K.S., Jacyk G.V. et al. The national strategy for feeding children in the first year of life in the Russian Federation. The organization of complementary foods. *Praktika pediatra* 2008; 3: 81—87.)
 46. Нетребенко О.К. Каши в питании грудных детей. *Вопр соврем педиат* 2005; 4: 4: 63—68. (Netrebenko O.K. Cereals in the diet of infants. *Vopr sovrem pediat* 2005; 4: 4: 63—68.)
 47. Скворцова В.А., Боровик Т.Э. Современные каши промышленного производства в питании детей раннего возраста. *Вопр соврем педиат* 2004; 1: 64—1. (Skvorcova V.A., Borovik T.Je. Modern porridge industrial production in the diet of young children. *Vopr sovrem pediat* 2004; 1: 64—1.)
 48. Lind T., Lonnerdal B., Persson L. et al. Effects of weaning cereals with different phytate contents on hemoglobin, iron stores, and serum zinc: a randomized intervention in infants from 6 to 12 mo of age. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 1: 168—175.
 49. Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Макарова С.Г. Возможности использования злакового прикорма для улучшения состава кишечной микробиоты у детей первого года жизни. *Вопр соврем педиат* 2009; 8: 3: 99—103. (Borovik T.Je., Skvorcova V.A., Makarova S.G. The possibility of using grass foods to improve the composition of the intestinal microbiota in children the first year of life. *Vopr sovrem pediat* 2009; 8: 3: 99—103.)
 50. Agostoni C., Riva E., Giovannini M. Dietary fiber in weaning foods in young children. *Pediatrics* 1995; 96: 5: 1002—1005.
 51. Moore N., Chao C., Yang L. et al. Effects of fructo-oligosaccharidesupplemented infant cereal: a double-blind, randomized trial. *Br J Nutrition* 2003; 90: 581—587.
 52. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Скворцова В.А. и др. Современные подходы к организации прикорма детям с пищевой непереносимостью и алиментарно-зависимыми заболеваниями. *Вопр соврем педиат* 2006; 5: 6: 71—76. (Borovik T.Je., Ladodo K.S., Skvorcova V.A. et al. Modern approaches to the organization of feeding children with food intolerance and alimentary-dependent diseases. *Vopr sovrem pediat* 2006; 5: 6: 71—76.)
 53. Vandenplas Y., Brueton M., Dupont C. et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007; 92: 902—908.
 54. Денисова С.Н., Белицкая М.Ю., Конь И.Я. и др. Влияние овощного прикорма на течение гастроинтестинального синдрома у детей с атопическим дерматитом, находящихся на естественном вскармливании. *Педиатрия* 2011; 90: 2: 59—63. (Denisova S.N., Belickaja M.Ju., Kon' I.Ja. et al. Influence of vegetable foods in the course of gastrointestinal symptoms in children with atopic dermatitis, located on breastfeeding. *Pediatrija* 2011; 90: 2: 59—63.)

Поступила 06.10.14



Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н. И. Пирогова

Pirogov Russian National Research Medical University

**X Международная (XIX Всероссийская) Пироговская научная
медицинская конференция студентов и молодых ученых**

*X International (XIX Russian) Scientific Conference of Students and Young
Researchers Named After Pirogov*



<http://pirogovka.rsmu.ru/>

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

sno.rnrmu@gmail.com

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Молодежное научное общество Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н.И. Пирогова приглашает студентов и молодых ученых до 35 лет принять участие в работе X Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции, которая состоится в Москве 19 марта 2015 года.

Тезисы научных работ будут опубликованы в специальном выпуске журнала «Вестник РГМУ», имеющего аттестацию ВАК. Электронная версия журнала будет размещена на сайте конференции. Подробную информацию вы можете получить на сайте <http://pirogovka.rsmu.ru> или по электронной почте sno.rnrmu@gmail.com.

СЕКЦИИ КОНФЕРЕНЦИИ

«Акушерство и гинекология»
«Внутренние болезни»
«Общая хирургия»
«Детская хирургия»
«Общественное здоровье,
экономика здравоохранения
и гуманитарные науки»

«Медицинская психология и психиатрия»
«Педиатрия и неонатология»
«Сердечно-сосудистая хирургия»
«Медицинские нанобиотехнологии,
молекулярная биология и генетика»
«Медико-биологические проблемы»
«Фармация»

Формы участия в конференции:

1. Только публикация тезисов
2. Публикация тезисов и устный доклад
3. Публикация тезисов и стендовый доклад (постер)

Для подачи тезисов и участия в конференции необходимо в срок до 01 января 2015 года
пройти электронную регистрацию:

1. Наберите в командной строке Вашего Интернет-браузера адрес <http://pirogovka.rsmu.ru>
2. Выберите раздел [Оформление заявки] -> [Ваша секция] -> [Регистрационная форма]
3. Заполните все поля в соответствии с подсказками и нажмите [Отправить]
4. В течение суток Вы получите подтверждение по электронной почте, что Ваши тезисы получены и направлены на рассмотрение.

**ТЕЗИСЫ, ОТПРАВЛЕННЫЕ НЕ ЧЕРЕЗ САЙТ КОНФЕРЕНЦИИ ЛИБО ПОЗДНЕЕ
01.01.2015, К РАССМОТРЕНИЮ ПРИНИМАТЬСЯ НЕ БУДУТ**

С уважением,
Оргкомитет конференции

Авторский алфавитный указатель статей,

опубликованных в журнале «Российский вестник перинатологии и педиатрии» за 2014 г.

Абрамова Т. В., Георгиева О. В. Новые виды молочных продуктов промышленного производства в питании детей в возрасте от 1 года до 3 лет 4, 100

Адамян Л. В., Богданова Е. А., Сибирская Е. В., Глыбина Т. М., Гарунова М. Б. Репродуктивное здоровье девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников 2, 43

Алимова И. Л., Пашинская Н. Б., Никонова О. П., Евдокимов А. Н. Классический узелковый полиартериит у ребенка раннего возраста 6, 98

Артамонов Р. Г., Глазунова Л. В., Бусова Е. С., Поляков М. В., Кирнус Н. И. Синдром Казабаха—Мерритта, обусловленный каверномой воротной вены у мальчика 7 лет 6, 106

Артамонов Р. Г., Тертычный А. С., Глазунова Л. В., Кирнус Н. И., Бусова Е. С., Поляков М. В. Язвенный колит или болезнь Крона? 1, 98

Балакирева Е. А., Неретина А. Ф., Чевардова Н. П., Черникова О. А. Возможности диетотерапии при пищевой аллергии у детей раннего возраста 6, 109

Балева Л. С., Каган Ю. М., Данильчева Л. И., Блат С. Ф. Синдром Йохансона—Близзарда 1, 62

Белозеров Ю. М., Брегель Л. В., Субботин В. М. Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе 6, 7

Белюсова Е. Д., Зиненко Д. Ю., Крапивкин А. И. Актуальные проблемы детской неврологии 1, 8

Богданова С. В., Ильенко Л. И., Сидоров И. И., Тарасова О. В., Денисова С. Н. Профилактика и прогнозирование пищевой аллергии у детей в антенатальном и постнатальном периодах 1, 34

Бокерия Е. Л., Дегтярева Е. А., Ковалев И. А., Солдатов И. Г. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей с врожденными пороками сердца: актуальность проблемы и рекомендации по профилактике 5, 101

Борисова Л. Г., Захарова С. Ю., Краева О. А. Особенности функциональных показателей сердца у новорожденных с синдромом задержки роста плода в раннем неонатальном периоде 2, 57

Брегель Л. В., Белозеров Ю. М., Новиков П. В., Школьников М. А. Генетика легочной гипертензии 1, 22

Брин И. Л., Дунайкин М. Л., Лисицина С. В. Проблемы дозирования препаратов карнитина в детском возрасте 4, 16

Виноградова Т. В., Белов В. А., Дорофеева М. Ю., Сухоруков В. С. Биоэнергетическая характеристика стадий процесса лигандзависимого перераспределения иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов у детей с транзиторной и «вторичной» митохондриальной недостаточностью 5, 93

Виноградова Т. В., Чуслева А. А., Варламов Е. Е., Ружицкая Е. А., Сухоруков В. С., Пампура А. Н. Современная оценка цитокинового статуса детей при атопическом дерматите 1, 76

Виноградская И. С., Сухоруков В. С., Харламов Д. А., Баранич Т. И., Шаталов П. А., Брыдун А. В., Кузнецова Т. Г., Глинкина В. В. Новые доказательства адаптационной роли митохондриальных изменений при врожденной миопатии центрального стержня 2, 80

Воропаева Я. В. Отклонения в состоянии здоровья детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы 6, 89

Гинзбург Б. Г., Калицько Е. Н. Интеллектуальное развитие детей, рожденных женщинами с невынашиванием беременности в анамнезе 2, 99

Глазырина А. А., Щербакова М. Ю., Денисова С. Н., Колтунов И. Е., Овсянников Д. Ю. Роль метаболизма полиненасы-

щенных жирных кислот у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением 2, 48

Гмошинская М. В., Ларионова З. Г., Алешина И. В., Конь И. Я. Использование продуктов детского питания промышленного выпуска в рационе беременных женщин 3, 116

Грознова О. С., Леонтьева И. В., Полякова А. В. Современные методы обследования больных гипертрофической кардиомиопатией 4, 23

Грознова О. С., Леонтьева И. В., Тодорова О. В. Силденафил в лечении артериальной легочной гипертензии 6, 93

Грознова О. С., Руденская Г. Е., Адян Т. А., Харламов Д. А. Поражение сердца при наследственных нервномышечных заболеваниях у детей 2, 35

Грознова О. С., Харламов Д. А., Артемьева С. Б., Руденская Г. Е., Адян Т. А., Рыжкова О. П. Сердечно-сосудистые нарушения у больных X-сцепленной прогрессирующей мышечной дистрофией Эмери—Дрейфуса 1, 66

Дегтярева А. В., Никитина И. В., Орловская И. В., Захарова Е. Ю., Байдакова Г. В., Ионов О. В., Амирханова Д. Ю., Левадная А. В. Дефицит ацил-коэнзим А-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью 4, 41

Дегтярева Е. А., Павлова Е. С., Овсянников Д. Ю. Предоперационное ведение младенцев с врожденными пороками сердца и пневмонией 3, 50

Денисова С. Н., Белицкая М. Ю., Сенцова Т. Б., Ревякина В. А., Ильенко Л. И., Богданова С. В. Клиническая эффективность смесей на основе козьего молока с пребиотиками в питании детей с функциональными нарушениями пищеварения 6, 114

Довгань М. И., Белозеров Ю. М., Семьякина А. Н. Поражение сердца при мукополисахаридозах 3, 22

Долотова Д. Д., Шурова Л. В., Кобринский Б. А., Будкевич Л. И. Использование вычислительных методов и экспертного подхода для определения типа послеожоговых рубцов кожи 1, 88

Доскин В. А., Батышева Т. Т., Лильин Е. Т., Глазкова С. В. Современные научные представления об улучшении качества жизни детей с ограниченными возможностями 5, 4

Доскин В. А., Макарова З. С. Катамнестический анализ эффективности галотерапии в оздоровлении и реабилитации часто болеющих детей 4, 80

Ерохина В. А., Троицкая Л. А., Харламов Д. А., Артемьева С. Б. Особенности развития высших психических функций у детей и подростков с прогрессирующими миодистрофиями и врожденными структурными миопатиями 6, 84

Зайкова Н. М., Длин В. В., Сеницина Л. А., Гудумак В. С., Корсунский А. А., Гацкан Ш. Г. Микроальбуминурия и β_2 -микроглобулинурия у детей с пузырнопочечниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией 5, 69

Запруднов А. М. Рецензия на монографию Ю. Л. Мизерницкого и И. М. Мельниковой «Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей» 2, 115

Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А., Дзедисова Ф. С. Целиакия и ассоциированные заболевания 3, 44

Зубков В. В., Любасовская Л. А., Рюмина И. И., Припутневич Т. В., Анкирская А. С., Тютюнник В. Л. Микробиологический мониторинг в системе инфекционного контроля неонатальных стационаров 1, 51

Игнатова М. С., Длин В. В. Наследственные заболевания почек, протекающие с гематурией 3, 82

Каладзе Н. Н., Алешина О. К., Ревенко Н. А. Влияние гре-

лина на метаболические процессы и артериальное давление у детей 6, 46

Калаева Г. Ю., Хохлова О. И. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у подростков 5, 52

Карпова А. Л., Нароган М. В., Мостовой А. В., Мирошниченко О. М., Некипелова Ю. Н., Карпов Н. Ю. Уровень глюкозы в пуповинной крови у доношенных новорожденных 2, 54

Кельмансон И. А. Эмоциональные расстройства и расстройства поведения у детей, связанные с нарушениями сна 4, 32

Кешишян Е. С., Царегородцев А. Д., Зиборова М. И. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения 5, 15

Копейкин В. Н. Питание детей старше года 5, 119

Котлова В. Б., Кокорева С. П., Макарова А. В. Клинико-лабораторные особенности и факторы риска перинатальной Эпштейна — Барр вирусной инфекции 1, 57

Кучеров Ю. И., Жиркова Ю. В., Шишкина Т. Н., Михалев И. А., Арса А. В., Чеботова Л. И. Диагностика и лечение некротического энтероколита у недоношенных 6, 18

Кушнарёва М. В., Деметьева Г. М., Герасимов А. Ю. Клиническая и микробиологическая эффективность ванкомицина в комплексном лечении новорожденных детей с вентиляторассоциированной пневмонией, обусловленной грамположительными кокками 2, 71

Кушнарёва М. В., Кешишян Е. С., Прыткина М. В. Эффективность использования пробиотика «Линекс для детей» при острых респираторно-вирусных заболеваниях в раннем возрасте 5, 109

Лев Н. С., Розина Н. Н., Шмелев Е. И. Интерстициальные болезни легких у детей 1, 15

Левчук Л. В., Бородулина Т. В., Санникова Н. Е. Современный подход к назначению прикормов для ранней профилактики дефицитных состояний у детей первого года жизни 6, 120

Леонтьева А. А., Ширинская О. Г., Лыкина Г. А., Подчерняева Н. С. Поражение сердца и коронарных артерий при синдроме Кавасаки 6, 25

Леонтьева И. В., Макарова В. А., Термосесов С. А. Синкопальные состояния у детей с гипертрофической кардиомиопатией 6, 57

Линяева В. В., Леонтьева И. В. Применение магния ортата у детей с гипертрофией миокарда на фоне артериальной гипертензии 3, 71

Литвинова Н. А., Воронкова А. С., Сухоруков В. С. Патогенные точечные мутации митохондриальной ДНК 2, 29

Лыкина Г. А., Торбяк А. В. Клинические особенности синдрома Кавасаки у детей, заболевших в возрасте до 6 мес 6, 32

Мазанкова Л. Н., Гусева Г. Д., Моисеенкова Д. А., Крючкова Г. В. Современные возможности ликвородиагностики менингитов у детей 5, 26

Макарова В. А., Леонтьева И. В. Турбулентность ритма сердца у детей с гипертрофической кардиомиопатией как маркер электрической нестабильности миокарда 4, 64

Маланичева Т. Г., Сулейманова З. Я., Денисова С. Н. Особенности введения злакового прикорма у детей грудного возраста, больных атопическим дерматитом 5, 115

Малинина Е. И., Чернышева Т. В., Рычкова О. А. Клиническая и прогностическая значимость обнаружения гиперэхогенного внутрисердечного фокуса у плода и новорожденного 6, 12

Малов А. Г., Васильева Е. С., Серебренникова Э. Б. Эпилепсия при дефиците биотинидазы 5, 63

Манчук В. Т., Шубина М. В., Даваа Я. Х., Терещенко С. Ю. Состояние эритроцитарных мембран у новорожденных от матерей с гестозами 5, 45

Мизерницкий Ю. Л. Пульмонология детского возраста: достижения, задачи и перспективы 2, 4

Миткинов О. Э., Горбачев В. И. Неинвазивная вентиляция

легких у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом 3, 6

Михаленко И. В., Михалев Е. В. Гуморальные показатели состояния системы сосудистого эндотелия и гемостаза у недоношенных новорожденных детей с гипоксическим поражением ЦНС 2, 61

Морозов С. Л., Длин В. В. Характер нарушения вегетативного тонуса и его коррекция у детей с гиперактивным мочевым пузырем 6, 74

Нароган М. В., Рюмина И. И., Грошева Е. В. Базовые принципы энтерального питания недоношенных детей 3, 120

Нарцисова Г. П., Волкова И. И., Ленко О. А. Роль факторов риска пренатального периода в возникновении врожденных пороков сердца 5, 39

Николаева Е. А. Диагностика и профилактика ядерно-кодированных митохондриальных заболеваний у детей 2, 19

Николенко Н. Ю., Гончарова О. В., Артемьева С. Б., Ачкасов Е. Е., Литвинова Е. Б. Реабилитация детей с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна 4, 28

Новиков П. В. Лизосомные болезни накопления — актуальная проблема педиатрии и современные возможности патогенетического лечения 4, 4

Обухова В. А. Патогенетические механизмы развития идиопатического нефротического синдрома с минимальными изменениями 4, 10

Обухова В. А., Длин В. В. Факторы риска часто рецидивирующего и стероид-чувствительного нефротического синдрома у детей 6, 79

Овсянников Д. Ю., Нароган М. В., Беляшова М. А., Крушельницкий А. А., Ворона Л. Д. Синдром Вильсона — Микити — редкое хроническое интерстициальное заболевание легких новорожденных 4, 56

Пампура А. Н., Лаврова Т. Е., Филатова Т. А., Макарова С. Г., Абелевич М. М., Таран Н. Н., Иванькова Т. Г., Балакирева Е. А., Терниевская Т. А. Результаты открытого многоцентрового исследования в России: высокогидролизная смесь на основе сывороточного белка с пребиотиками галакто- и фруктоолигосахаридами эффективно купирует симптомы атопического дерматита 4, 91

Панахова Н. Ф., Гасанов С. Ш., Ахундова А. А., Алескерова С. М., Полухова А. А. Функциональная характеристика почек недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией 3, 57

Папиж С. В., Длин В. В., Виноградова Т. В., Леонтьева И. В., Тутельман К. М., Фомин Д. К., Люгай О. О. Роль профиброгенных цитокинов в прогрессировании почечного и сердечно-сосудистого повреждения у детей с аутосомнодоминантной поликистозной болезнью почек 3, 91

Перфилова В. Н., Михайлова Л. И., Тюренков И. Н. Последствия гестоза (преэклампсии) 2, 13

Плешкова Е. М. Окислительный стресс и его участие в развитии и течении болезней мочевой системы у детей 5, 9

Полунина Н. В., Разумовский А. Ю., Саввина В. А., Варфоломеев В. Р., Николаев В. Н. Частота врожденных аномалий как составляющая показателя здоровья детского населения региона 5, 47

Рахманова И. В., Дьяконова И. Н., Сичинава Л. Г., Лебедева С. Ю. Сравнительный анализ слуховой функции детей, рожденных от одноплодной и многоплодной беременности 1, 46

Сабирова Д. Р., Саидова В. Т., Миролюбов Л. М. Преходящая полная атриовентрикулярная блокада с приступами Морганьи — Адамса — Стокса у ребенка после протезирования аортального клапана 6, 70

Саввина В. А., Варфоломеев А. Р., Николаев В. Н., Тарасов А. Ю. Изменение лечебной тактики при перфорациях желудочно-кишечного тракта у новорожденных 1, 93

Садыкова Д. И., Фирсова Н. Н., Лобанихин А. А., Калиниче-

ва А. Е. Быстро прогрессирующая идиопатическая легочная артериальная гипертензия у ребенка 1, 71

Садыкова Д. И., Фирсова Н. Н., Чиликина Ю. М., Абдуллина Ж. А. Синдром удлиненного интервала Q—T с синкопальными состояниями 6, 66

Сахарова Е. С., Кешишян Е. С. Принципы организации помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде 1, 40

Сеидбекова Ф. О. Врожденные пороки развития мочеполовой системы у новорожденных в Баку 2, 78

Семякина А. Н., Сухоруков В. С., Букина Т. М., Яблонская М. И., Меркурьева Е. С., Харабадзе М. Н., Проскурина Е. А., Захарова Е. Ю., Брыдун А. В., Шаталов П. А., Новиков П. В. Болезнь накопления гликогена, тип II (болезнь Помпе) у детей 4, 48

Сипягина А. Е., Малышев В. С., Балева Л. С., Карахан Н. М., Боровкова А. М., Коган Ю. М., Землянская З. К. Динамика формирования хронических аллергических бронхолегочных заболеваний у детей из регионов радионуклидного загрязнения 5, 87

Ситникова В. П., Насташева Т. Л., Жданова О. А., Минакова О. В., Жукова О. В., Чичуга Е. М., Назаренко А. Е. Сравнительная характеристика показателей физического развития подростков 14 лет Воронежской области 2, 94

Скосырева Г. А., Рябиченко Т. И., Тимофеева Е. П., Карцева Т. В., Косьянова Т. Г., Селяницкая В. Г., Трунов А. Н. Состояние здоровья девочек-подростков с повышенным уровнем дегидроэпиандростерона сульфата 5, 77

Скрипченко Н. В., Иванова Г. П., Трофимова Т. Н., Мурина Е. А., Скрипченко Е. Ю., Суровцева А. В. Клинико-этиологическая и топическая характеристика энцефалитов у детей 3, 104

Соколов А. А., Марцинкевич Г. И. Сопоставление результатов фетальной и постнатальной эхокардиографии 3, 66

Ставцева С. Н., Николаева Е. А., Сухоруков В. С. Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция в патогенезе болезни Дауна 3, 39

Суровцева А. В., Скрипченко Н. В., Иванова Г. П., Пульман Н. Ф., Конев А. И. Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам 6, 103

Терешин В. А., Пересадин Н. А., Круглова О. В., Дьяченко Т. В. Оптимизация патогенетической терапии детей с тонзиллярной патологией 4, 85

Терешин В. А., Соцкая Я. А., Круглова О. В. Эффективность циклоферона при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ у детей и подростков 2, 103

Тренева М. С., Мунблит Д. Б., Пампура А. Н. Добровольное согласие родителей на участие в научном исследовании: смещение выборки относительно популяции? 1, 82

Трусова О. В., Макарова И. В., Камаев А. В., Галенко Л. А. Тактика введения прикорма у детей с атопическим дерматитом 2, 89

Филоненко А. В., Голенков А. В. Статистическое моделирование системы «мать—дитя» новорожденных с церебральной ишемией 3, 63

Халафли Х. Н. Медико-социальная значимость кишечных паразитозов у детского населения Азербайджана 3, 112

Халиуллина С. В., Анохин В. А., Гутор И. А., Урманчева Ю. Р. Нарушение обмена мочевой кислоты у детей с острыми инфекционными диареями 4, 74

Харламов Д. А., Баранич Т. И., Грознова О. С. Митохондриальные нарушения при прогрессирующих мышечных дистрофиях 1, 28

Харламов Д. А., Баранич Т. И., Глинкина В. В., Брыдун А. В. Митохондриальные нарушения при врожденных миопатиях 3, 32

Царегородцев А. Д., Длин В. В., Розинев В. М., Землянская З. К.,

Пивоварова А. М., Лебедеженкова М. В. Развитие новых технологий в диагностике и лечении детских болезней в ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России в 2013 г. 2, 110

Черникова Т. И., Шепилов Л. А., Васина Т. Н., Зубцова Т. И., Ставцева С. Н., Вислобоков А. В. Тяжелая форма синдрома Блоха — Сульцберга у новорожденного ребенка 5, 59

Чистякова Г. Н., Ремизова И. И., Газиева И. А., Бычкова С. В., Занина Е. В., Чарипова Б. Т. Про- и противовоспалительные медиаторы у новорожденных с перинатальной патологией 2, 66

Чубарова А. И., Бирюкова С. Р. Инсулиноподобный фактор роста-1 в оценке нутритивного статуса у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца 2, 83

Шарыкин А. С., Попова Н. Е., Бадтиева В. А., Шильковская Е. В., Иванова Ю. М., Субботин П. А. Пролапс митрального клапана у юных спортсменов 6, 40

Шарыкин А. С., Трунина И. И., Потанина Ю. В., Шакароева Э. А., Острейков И. Ф., Степанищев И. Л., Селютин Т. В. Скрытые повреждения миокарда после сердечно-легочной реанимации у подростка без предшествующей патологии сердца 4, 69

Шахбазова Н. А. Состояние новорожденных у женщин с гипертензивными расстройствами 5, 36

Школенко Т. М., Трофимова Т. А., Школьников М. А. Бессимптомная асистолия у ребенка с кардиоингибиторными синкопе 3, 77

Шуматова Т. А., Приходченко Н. Г. Оценка эффективности диетотерапии у детей первого года жизни с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии 5, 82

Щербак В. А. Организация лечебно-профилактической помощи детям с болезнями органов пищеварения в Забайкальском крае 3, 99

Юрева Э. А., Сухоруков В. С., Воздвиженская Е. С., Новикова Н. Н. Атеросклероз: гипотезы и теории 3, 17

Якорнова Г. В., Краева О. А., Чарипова Б. Т., Занина Е. В. Оценка особенностей перинатального периода у детей с экстремально низкой массой тела при рождении у женщин с преодоленным невынашиванием 6, 52

Яцышина Е. Е. Роль прикорма в психомоторном развитии ребенка 1, 103

ИНФОРМАЦИЯ

Об эффективности всероссийских научно-рактических мероприятий, проведенных в 2013 г. ФГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России (по итогам XII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии») 1, 106

Итоги XVII форума «Национальные дни лабораторной медицины России 2013» 1, 109

ЮБИЛЕИ

Балева Л. С. (к 75-летию со дня рождения) 1, 4

Кафедре педиатрии с инфекционными болезнями Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова — 25 лет 1, 6

Виноградов А. Ф. (к 75-летию со дня рождения) 3, 4

Педиатрический факультет Тверской государственной медицинской академии (к 25 летию со дня основания) 3, 5

В. К. Козлов. К 75-летию со дня рождения 6, 4

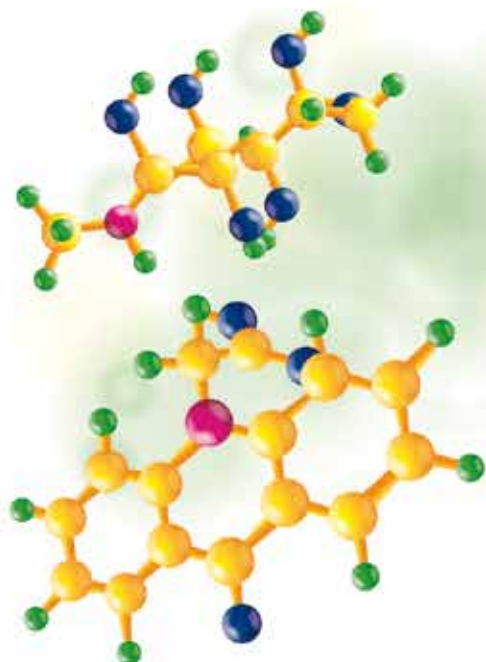
В. В. Длин. К 60-летию со дня рождения 6, 6

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора А. И. Клембовского 2, 117

ЦИКЛОФЕРОН®

умное лекарство для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ



БЕЗ РЕЦЕПТА



Уникальная молекула - Меглюмина акридонацетат.
Защищена патентом.

- ✓ Самый быстрый индуктор интерферона*
- ✓ Обладает прямым противовирусным действием
- ✓ Разрешен детям с 4 лет и взрослым
- ✓ Сохраняет высокую эффективность даже при частом применении
- ✓ Снижает риск развития осложнений при гриппе и ОРВИ в 9 раз**

таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 150 мг, N 10, 20, 50

ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
ФИРМА «ПОЛИСАН»
INFO@POLYSAN.RU WWW.POLYSAN.RU

РОССИЯ, 192102, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,
УЛ. САЛОВА, Д. 72, КОР. 2, ЛИТ. А,
ТЕЛ.: +7 (812) 710-82-25
ФАКС: +7 (812) 764-62-84



* Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекулы до их лекарств). - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.

** Доказано клинически (Исаков В.А., Романцов М.Г. и соавт. Эффективность Циклоферона в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ. РМЖ 11, 2011).