

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 61

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

1.2016

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

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

А.М. Запруднов (Москва)
И.Н. Захарова (Москва)
Д.И. Зелинская (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)
И.М. Османов (Москва)
А.Н. Пампура (Москва)
Н.Д. Савенкова (Санкт-Петербург)
Н.В. Скрипченко (Санкт-Петербург)
Е.В. Уварова (Москва)
Л.А. Харитоновна (Москва)
М.А. Школьниковна (Москва)
П.В. Шумилов (Москва)
П.Л. Щербаков (Москва)
М.Ю. Щербакова (Москва)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.А. Анохин (Казань)
Т.Н. Васина (Орел)
Г.Г. Габулов (Баку)
С.Ф. Гнусаев (Тверь)
Т.В. Заболотских (Благовещенск)
М.С. Игнатова (Москва)

В.К. Козлов (Хабаровск)
Л.В. Козлова (Москва)
И.М. Мельникова (Ярославль)
М.Ю. Никанорова (Дания)
Л.М. Огородова (Томск)
Е.Б. Павлинова (Омск)

П. Переновска (Болгария)
А.Н. Узунова (Челябинск)
М.М. Чепурная (Ростов) Anna
Gardner (Sweden)
Richard G. Boles (USA)
Christer Holmberg (Finland)

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-95-49
Факс: (495) 483-33-35
E-mail: redakciya@pedklin.ru
<http://www.ped-perinatology.ru>

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

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 5000 экз. Заказ № 155
Отпечатано в типографии «Оверлей»

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

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



ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Vol. 61

(VOPROSY OKHRANY MATERINSTVA I DETSTVA /
PROBLEMS OF MATERNITY AND CHILD CARE)

1.2016

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFEREED JOURNAL

Included in the list of publications recommended by the Higher Attestation Commission (HAC)

Included in the database Ulrich's Periodicals Directory and Google Scholar

Founders and publishers:

ООО "Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij" /

Ltd. "The National Academy of Pediatric Science and Innovation"

Nekommercheskaja organizacija "Rossijskaja asociacija pediatricheskih centrov" /

Non-profit organization "Russian Association of pediatric centers"

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief A.D. Tsaregorodtsev

Deputy Editor-in-Chief V.V. Dlin

Executive Secretary V.S. Sukhorukov

Scientific Editor E.A. Nikolayeva

Editorial Director T.V. Pantelyushina

V.A. Aksenova (Moscow)
A.G. Antonov (Moscow)
I.L. Alimova (Smolensk)
E.N. Baibarina (Moscow)
L.S. Baleva (Moscow)
L.A. Balykova (Saransk)
E.D. Belousova (Moscow)
S.V. Belmer (Moscow)
A.F. Vinogradov (Tver)
D.N. Degtyarev (Moscow)
G.M. Dementyeva (Moscow)

A.M. Zaprudnov (Moscow)
I.N. Zakharova (Moscow)
D.I. Zelinskaya (Moscow)
E.S. Keshishyan (Moscow)
B.A. Kobrinsky (Moscow)
Yu.I. Kucherov (Moscow)
I.V. Leontyeva (Moscow)
L.N. Mazankova (Moscow)
S.I. Malyavskaya (Arkhangelsk)

Yu.L. Mizernitskiy (Moscow)
I.M. Osmanov (Moscow)
A.N. Pampura (Moscow)
N.D. Savenkova (Saint Petersburg)
N.V. Skripchenko (Saint Petersburg)
E.V. Uvarova (Moscow)
L.A. Kharitonova (Moscow)
M.A. Shkolnikova (Moscow)
P.V. Shumilov (Moscow)
P.L. Shherbakov (Moscow)
M.Yu. Shherbakova (Moscow)

EDITORIAL COUNCIL

V.A. Anohin (Kazan)
T.N. Vasina (Orel)
G.G. Gabulov (Baku)
S.F. Gnusaev (Tver)
T.V. Zabolotskiy (Blagoveshchensk)
M.S. Ignatova (Moscow)

V.K. Kozlov (Khabarovsk)
L.V. Kozlova (Moscow)
I.M. Melnikova (Yaroslavl)
M.Yu. Nikanorova (Denmark)
L.M. Ogorodova (Tomsk)
E.B. Pavlinova (Omsk)

P. Perenovska (Bulgaria)
A.N. Uzunova (Chelyabinsk)
M.M. Chepurnaya (Rostov)
Anna Gardner (Sweden)
Richard G. Boles (USA)
Christer Holmberg (Finland)

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:

2, Taldomskaya Street, Moscow 125412
Telephone: (495) 483-95-49
Fax: (495) 483-33-35
e-mail: redakciya@pedklin.ru
<http://ped-perinatology.ru>

Reregistered by the The Federal Service
for Supervision of Communications,
Information Technology, and Mass Media
(Roskomnadzor): ПИ № ФС77-56436
dated December 11, 2013 ISSN 1027-4065

No materials published in the journal may
be reproduced without written permission
from the publisher. The publisher is not
responsible for the validity of the information
given in the materials for publicity purposes.

«Rospechat» catalogue:

Index 73065 is for individual subscribers
Index 73066 is for institutional subscribers

«Pressa Rossii» catalogue:

Index 43516 is for individual subscribers
Index 43519 is for institutional subscribers

"Rossiyskiy Vestnik Perinatologii
i Pediatrii" / Russian Bulletin of Perinatology
and Pediatrics" (formerly "Voprosy
Okhrany Materinstva i Detstva / Problems
of Maternity and Child Care") is scientific
and practical journal, founded in 1956
and published 6 times per year

Format 60x84 / 8
5000 copies of the edition. Order № 155
Printed in "Overlay"

ЮБИЛЕЙ

К 60-летию образования журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии»

ПЕРЕДОВАЯ

Запруднов А.М.

Детская гастроэнтерология: формирование, развитие, перспективы изучения

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Корниенко Е.А., Перловская С.Г.

Пробиотики в педиатрии: за и против с позиции доказательной медицины

Зиборова М.И., Кешисян Е.С., Сахарова Е.С.

Долгосрочное влияние недоношенности на постнеонатальное становление нейрогормональной регуляции

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

Архипова М.Ю., Захарова С.Ю.

Оценка состояния здоровья глубоконедоношенных детей

Кушнарева М.В., Юрьева Э.А., Кешисян Е.С., Дементьева Г.М., Воздвиженская Е.С.

Контроль эффективности детоксикационной терапии у новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией

Иванова А.В., Захарова С.Ю., Пестряева Л.А.

Особенности морфологии эритроцитов у детей с гемолитической болезнью новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови

Бениова С.Н., Фиголь С.Ю., Маркелова Е.В.

Клиническое значение определения матриксных металлопротеиназ у новорожденных с врожденной герпетической инфекцией

Спивак Е.М., Николаева Т.Н., Климачев А.М.

Особенности клинических проявлений открытого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных детей

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Тозлиян Е.В., Сухоруков В.С., Захарова Е.Ю., Харабадзе М.Н.

Клинический полиморфизм синдрома Олгрова (синдром «трех А») у детей, возможности ранней диагностики и подходы к терапии

КАРДИОЛОГИЯ

Леонтьева И.В., Николаева Е.А., Калачанова Е.П.

Поражение сердца при синдроме Барта

Шарыкин А.С., Субботин П.А., Павлов В.И., Бадтиева В.А., Трунина И.И., Попова Н.Е., Шильковская Е.В.

Эхокардиографический скрининг детей и подростков при допуске к занятиям спортом

ANNIVERSARY

- 5 On the 60th anniversary of the journal «Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii» (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)

EDITORIAL

- 7 Zaprudnov A.M.

Pediatric gastroenterology: Formation, development, prospects for studies

REVIEWS OF LITERATURE

- 16 Mazankova L.N., Rybalchenko O.V., Kornienko E.A., Perlovskaya S.G.

Probiotics in pediatrics: Pros and cons in the context of evidence-based medicine

- 27 Ziborova M.I., Keshishian E.S., Sakharova E.S.

Long-term impact of prematurity on postnatal neurohormonal regulation

ORIGINAL ARTICLES

PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

- 32 Arkhipova M.Yu., Zakharova S.Yu.

Health status evaluation in extremely premature infants

- 37 Kushnareva M.V., Yuryeva E.A., Keshishian E.S., Demytyeva G.M., Vozdvizhenskaya E.S.

Monitoring the efficiency of detoxification therapy in newborn infants with ventilator-associated pneumonia

- 42 Ivanova A.V., Zakharova S.Yu., Pestryaeva L.A.

Specific features of red blood cell morphology in hemolytic disease neonates undergoing intrauterine intravascular blood transfusion

- 46 Beniova S.N., Figol S.Yu., Markelova E.V.

Clinical significance of the determination of matrix metalloproteinases in newborns with congenital herpes virus infection

- 51 Spivak E.M., Nikolaeva T.N., Klimachev A.M.

Specific features of the clinical manifestations of patent ductus arteriosus in extremely premature newborns

HEREDITARY DISEASES

- 56 Tozliyan E.V., Sukhorukov V.S., Zakharova E.Yu., Kharabadze M.N.

Clinical polymorphism of Allgrove (triple-A) syndrome in children: Possibilities for early diagnosis and approaches to therapy

CARDIOLOGY

- 64 Leontyeva I.V., Nikolaeva E.A., Kalachanova E.P.

Heart injury in Barth syndrome

- 71 Sharykin A.S., Subbotin P.A., Pavlov V.I., Badatieva V.A., Trunina I.I., Popova N.E., Shilykovskaya E.V.

Echocardiographic screening in children and teenagers to be admitted to sports activities

ОБМЕН ОПЫТОМ

Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А.,
Зиборова М.И.

Организация отделений последующего наблюдения
в постнеонатальном периоде детей, родившихся недо-
ношенными

Текебаева Л.А., Джаксыбаева А.Х., Байгазиева Л.Б.,
Ризаметов И.Х., Жаныбекова С.А., Кенжегулова Р.Б.
Оптимизация лечения неврологических заболеваний
у детей с помощью алиментарной коррекции

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Царькова С.А.

Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей

Карпова Е.П., Вагина Е.Е.

Возможности использования эфирных масел в комплекс-
ной терапии острых респираторных заболеваний у детей

Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Горелов А.В.,
Музыка А.Д., Усенко Д.В., Каражас Н.В.,
Калугина М.Ю., Рыбалкина Т.Н., Бошьян Р.Е.
Тактика ведения детей с затяжным кашлем

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Леванович В.В., Савенкова Н.Д.

Выдающийся педиатр Альберт Вазгенович Папаян
(посвящается 80-летию со дня рождения)

Зеленкин И.В., Скидан И.Н.

Развитие приспособлений для кормления новорожден-
ных: исторический экскурс

EXCHANGE OF EXPERIENCE

80 Sakharova E.S., Keshishian E.S., Alyamovskaya G.A.,
Ziborova M.I.

To set up further premature infant follow-up units in the
postnatal period

90 Tekebaeva L.A., Dzhaksybaeva A.Kh., Baigazieva L.B.,
Rizametov I.Kh., Zhanybekova S.A., Kenzhegulova R.B.
Optimization of nutritional correction treatment for neuro-
logical disorders in children

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

96 Tsarkova S.A.

Acute stenosing laryngotracheitis in children

104 Karpova E.P., Vagina E.E.

Possibilities of using essential oils in the combination thera-
py of acute respiratory diseases in children

110 Melekhina E.V., Chugunova O.L., Gorelov A.V.,
Muzyka A.D., Usenko D.V., Karazhas N.V.,
Kalugina M.Yu., Rybalkina T.N., Boshian R.E.
Management tactics for children with persistent cough

HISTORY OF PEDIATRICS

121 Levanovich V.V., Savenkova N.D.

Outstanding pediatrician Albert Vazgenovich Papayan
(on the occasion of the 80th anniversary of his birth)

126 Zelenkin I.V., Skidan I.N.

Design of neonatal feeding devices: A historical excursus

К 60-летию со дня образования журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии»

On the 60th anniversary of the journal «Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii» (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)



Журнал «Российский вестник перинатологии и педиатрии» является одним из старейших в России научно-практических изданий, предназначенных для врачей-педиатров различных специальностей (в том числе неонатологов), руководителей медицинских учреждений, научных сотрудников, преподавателей, ординаторов, аспирантов и студентов медицинских вузов, словом, всех тех, кто работает или собирается работать в области охраны здоровья матери и ребенка, занимается разработкой новых медицинских технологий.

В 2016 г. нашему изданию исполняется 60 лет! Многие помнят его первое название — «Вопросы охраны материнства и детства». Именно с таким названием впервые в 1956 г. появился журнал, главным направлением которого были медицинские аспекты в области охраны здоровья ребенка от внутриутробного развития до подросткового возраста.

Так случилось, что журнал в 1991 г. был переименован в «Материнство и детство», а в 1993 г. в «Российский вестник перинатологии и педиатрии». Продиктовано это было прежде всего тем, что изданию требовалось подчеркнуть свое научно-практическое направление, адресованное именно специалистам, работающим в различных областях педиатрии. И сегодня это современное, соответствующее всем требованиям ВАКа научно-практическое издание, охватывающее в своих публикациях весь спектр медицинских исследований в области охраны здоровья детского населения.

Основателем и первым главным редактором журнала стала академик АМН СССР (в последующем РАМН) профессор Нина Ивановна Нисевич. Она возглавляла журнал с 1956 по 1989 г.

С самого начала журнал «Вопросы охраны материнства и детства» завоевал популярность и пользовался заслуженным уважением среди практикующих педиатров, акушеров и научных сотрудников, размещая на своих страницах работы не только выдаю-

щихся ученых, но и начинающих свою врачебную карьеру специалистов. Публиковаться в ряду таких известнейших авторов, как Н.И. Нисевич, И.А. Воронцов, В.И. Кулаков, Г.М. Савельева, В.П. Бисярина, В.Н. Городков, М.Я. Студеникин, Н.А. Тюрин, Л.А. Бадалян, В.А. Таболин, Ю.Е. Вельтишев и многие другие ученые, всегда было почетно и престижно. Важнейшим залогом успеха журнала был тесный союз акушеров и педиатров, таким образом, охватывая интересы большого числа специалистов и всецело освещая проблемы здоровья семьи, матери и ребенка. Тираж журнала в то время составлял около 25 000 экземпляров! И наряду со старейшим, по времени образования, изданием — «Педиатрия им. Г.Н. Сперанского» (1922) — журнал «Вопросы охраны материнства и детства» также являлся своего рода трибуной, где в масштабе огромной страны был представлен ценнейший опыт специалистов, занимающихся разработкой новых методов лечения, анализом современного состояния медицинской науки.

С 1989 по 2000 г. журнал возглавлял академик РАМН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор Юрий Евгеньевич Вельтишев. В этот период издание, продолжая традиции, заложенные Н.И. Нисевич, приобретает свой неповторимый по содержанию и облику стиль. Юрий Евгеньевич большое значение придавал научной новизне в публикациях. Он считал заседание редколлегии своеобразным ученым советом, где тщательно отбирались для публикаций актуальные статьи, посвященные как фундаментальным исследованиям, так и прикладным научно-клиническим методам лечения. Расширилось и наполнение журнала: наряду с проблемными статьями большое значение придавалось обзорам литературы, лекциям авторитетных ученых, наблюдениям из практики, обмену опытом. Юрий Евгеньевич впервые ввел рубрику «По страницам зарубежных изданий», где осуществлялся обзор публикаций о последних достижениях в области педиатрии за рубежом.

К работе в редколлегии и редсовете журнала были привлечены известнейшие ученые, авторитетные эксперты в области педиатрии, неонатологии, акушерства. Достаточно вспомнить В.И. Кулакова, Э.К. Айламазяна, Г.М. Савельеву, В.А. Таболина, В.Н. Городкова, Н.В. Дмитриеву, Г.А. Макавецкую, В.В. Иванову, А.В. Папаяна, В.Н. Серова, В.И. Краснополянского и других, многих из которых, к сожалению, нет уже в живых.

В канун юбилея журнала особо хотелось бы вспомнить профессора, д.м.н. Самуила Юрьевича Каганова. Верный сподвижник Ю.Е. Вельтищева, он много лет являлся ответственным секретарем, а затем был назначен заместителем главного редактора, проработав в общей сложности более 30 лет в редакции журнала. Известный ученый, создатель пульмонологической школы в педиатрии, Самуил Юрьевич был поистине душой редколлегии, идейным вдохновителем многих проектов издания, верным хранителем традиций и, если можно так сказать, блюстителем особого микроклимата в редакции. Именно С.Ю. Каганов, благодаря своему скрупулезному отношению к работе, придавал большое значение отбору и подготовке рукописи к печати, что способствовало росту авторитета научного журнала.

Впервые академик Ю.Е. Вельтишев ввел в состав редакционного совета зарубежных ученых. Сегодня — это обязательный критерий современного научного издания. Многие из того, что применялось в журнале в тот период, сегодня является само собой разумеющимся для современной периодики.

Благодаря энциклопедическим знаниям Ю.Е. Вельтищева и его личной популярности в научных кругах, неумолимому желанию донести до читателей самые современные тенденции педиатрической науки, журнал стал своеобразной настольной книгой для многих детских врачей и научных сотрудников не только в России, но и в странах СНГ.

После добровольного ухода Ю.Е. Вельтищева с поста главного редактора журнал возглавил заслуженный врач РФ, профессор Александр Дмитриевич Царегородцев.

Возглавляемая А.Д. Царегородцевым редакционная коллегия соблюдает заложенные Н.И. Нисевич и Ю.Е. Вельтишевым традиции одного из старейших российских научных журналов и в то же время постоянно совершенствует его достижения. В настоящее время используются современные технологии в работе редколлегии и редакции в целом, немалое значение придается полиграфическому исполнению журнала.

По-прежнему в журнале большое внимание уделяется обзорам литературы по наиболее актуальным вопросам педиатрии, которые выделены отдельной рубрикой, что соответствует потребностям современного читателя. Популярными являются также рубрики «В помощь практическому врачу», «Обмен опытом», адресованные специалистам-практикам. Но основным упор редколлгией журнала делается на оригинальные статьи по различным направлениям педиатрической науки: перинатологии и неонатологии, клинической генетики, экзопатологии, кардиологии, гастроэнтерологии, нефрологии, аллергологии и пульмонологии, вопросам питания в детском возрасте и т.д. Важным критерием отбора публикуемых материалов является соответствие современным медицинским технологиям и внедрение их в практическое здравоохранение. Таким образом, журнал способствует повышению квалификации научных и врачебных кадров, их ознакомлению с современными достижениями медицинской науки и педиатрической практики. Со дня основания и до настоящего времени, соблюдая преемственность, журнал стремится сохранить свое идейное направление — стать центром передовой научной мысли.

«Российский вестник перинатологии и педиатрии» заслуженно пользуется популярностью у своих преданных читателей. Он входит в список ВАК, рекомендованный для опубликования результатов диссертационных работ на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук. Журнал представлен в Российской научной электронной библиотеке, где из года в год отмечается повышение его импакт-фактора, что является важной составляющей современного научного журнала.

В состав нынешней редколлегии и редсовета по-прежнему входят авторитетные ученые, опытные специалисты, каждый из которых является экспертом своего научного направления в медицине. Все члены редколлегии представляют собой союз единомышленников, бережно относящихся к традициям и истории журнала. Чувствуя поддержку и интерес педиатрического сообщества страны, все те, кто работает над созданием журнала, осознают свою огромную ответственность, поддерживая высокий рейтинг и научный потенциал журнала в современных условиях.

60 лет на страже охраны здоровья матери и ребенка — это в конечном счете составляющая национальной политики нашего Российского государства!

*С днем рождения, журнал!
Больших научных достижений!*

Детская гастроэнтерология: формирование, развитие, перспективы изучения

А.М. Запруднов

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Pediatric gastroenterology: Formation, development, prospects for studies

А.М. Zaprudnov

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Затрагиваются актуальные проблемы современной детской гастроэнтерологии. Рассматриваются истоки формирования детской гастроэнтерологии как одного из актуальных направлений педиатрии. Развитию этого направления способствовали лабораторные, морфологические, инструментальные методы исследования. Применение их у детей, в том числе младшего возраста, обусловило совершенствование ранней диагностики заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечника, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы. Существенным образом улучшилось лечение заболеваний органов пищеварения в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, детская гастроэнтерология, диагностика заболеваний органов пищеварения, лечение.

The paper touches upon the urgent problems of modern pediatric gastroenterology. It considers the origins of pediatric gastroenterology as one of the relevant areas in pediatrics. The development of this area is favored by laboratory, morphological, and instrumental studies. Their use in children, including young ones, has improved the early diagnosis of diseases of the esophagus, stomach, duodenum, intestine, pancreas, and hepatobiliary system. The treatment of childhood digestive diseases has improved substantially.

Key words: children, pediatric gastroenterology, diagnosis of digestive diseases, treatment.

Детская гастроэнтерология является одним из актуальных направлений современной педиатрии. Формирование этой специальности происходило в последнюю четверть XX века и в настоящее время имеет как интенсивный, так и экстенсивный характер. Обособление гастроэнтерологии в педиатрии было неслучайным. Благодаря достижениям медицинской науки и практики появились принципиально новые методы диагностики. Речь в первую очередь идет о методах медицинской интроскопии: эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии, ультразвуковом исследовании, колонофиброскопии (КФС), компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, гепатобилисцинтиграфии. Основанные на идеях Н.И. Пирогова, они не только улучшили диагностику болезней органов пищеварения у детей, но также и существенным образом изменили структуру гастроэнтерологических заболеваний у детей, в том числе раннего (до 3 лет) и младенческого (до 1 года) возраста.

Одновременно при лечении многих заболеваний возникла «заинтересованность» кардиологов, пульмонологов, нефрологов, аллергологов, невропатологов и других специалистов в отношении морфофункционального состояния органов пищеварения. При дли-

тельном приеме лекарственных средств, часто обладающих выраженными фармакологическими эффектами, развиваются различные нежелательные побочные реакции со стороны:

- желудка и двенадцатиперстной кишки — НПВС-гастропатии;
- гепатобилиарной системы — синдром холестаза и цитолиза, гепатит, хронические болезни печени и др.;
- поджелудочной железы — хронический панкреатит;
- кишечника — синдром малабсорбции и мальдигестии, кровотечения.

Это обусловило необходимость разработки рациональных методов фармакотерапии с учетом преморбидного фона ребенка, его возраста, особенностей развития, в том числе детоксикационных систем организма, направленных на метаболизацию продуктов распада лекарственных средств, исходя из индивидуальной переносимости препаратов, их взаимодействия с другими средствами. Экстраполировать результаты исследований, полученных у взрослых, оказалось практически невозможным из-за анатомо-физиологических особенностей ребенка, темпов его развития, становления всех органов и систем, в первую очередь центральной нервной системы.

Эти и другие факторы обусловили формирование и обособление специальности детская гастроэнтерология. У истоков этого научно-практического направления в начале 70-х годов XX века стояли член-корр. РАМН, проф. А.В. Мазурин, проф. Н.Г. Зернов (Москва), проф. Б.Г. Апостолов (Санкт-Петербург). Являясь высококвалифицированными преподава-

© А.М. Запруднов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:7–14

Адрес для корреспонденции: Запруднов Анатолий Михайлович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д.1

телями и методистами, они, опираясь на опыт своих учителей и предшественников, сумели обосновать и определить принципиальные в научно-практическом отношении направления детской гастроэнтерологии. Возглавляемые ими кафедральные коллективы по существу стали первооткрывателями и исследователями актуальных проблем эпидемиологии, этиологии, патогенеза, клинических особенностей, диагностики, лечения и профилактики наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения в детском возрасте.

В дальнейшем изучение гастроэнтерологических заболеваний у детей началось в г. Горьком (Н. Новгород), Казани, Киеве, Минске, Самаре, Саратове, Новосибирске, Свердловске, Твери и других регионах страны. Благодаря разработанным Горьковским НИИ под руководством А.А. Баранова (ныне академик РАН) организационно-методическим подходам, многие актуальные аспекты детской гастроэнтерологии, особенно эпидемиология, стали анализироваться и изучаться на основе унифицированных программно-целевых исследований. Появилась возможность учитывать показатели, в частности, распространенность и особенность течения заболеваний органов пищеварения, объем диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в зависимости от экологической обстановки, климатогеографических зон и др. Возникла настоятельная необходимость разработки принципов клинической фармакологии и фармакотерапии, внедрение их на всех этапах лечения, особенно на уровне первичного звена здравоохранения.

Параллельно в детскую гастроэнтерологию, наряду с методами медицинской интроскопии (в том числе лучевой диагностики), внедрялись современные биохимические, микробиологические, вирусологические, морфологические методы исследования. Особое внимание было уделено иммунологическим и генетическим исследованиям, которые решали научные и практические задачи и оказались востребованными в практическом здравоохранении. Заслуга в этом принадлежит академику РАМН, проф. Ю.Е. Вельтишеву. Многие аспекты иммунологии и клинической генетики стали учитываться при изучении этиологии и патогенеза болезней органов пищеварения, что могло служить своего рода триггером к поиску новых терапевтических подходов.

В номенклатуре гастроэнтерологических заболеваний у детей появились «новые» болезни, в том числе свойственные взрослым:

- пищевода — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта;
- желудка и двенадцатиперстной кишки — гастродуоденит, язвенная болезнь, полипы;
- кишечника — еюнит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит;
- билиарного тракта — желчнокаменная болезнь, аномалии развития желчного пузыря, отключен-

ный желчный пузырь, полипоз и холестероз желчного пузыря;

- поджелудочной железы — острый и хронический панкреатит.

Небезынтересно, что у детей, как и у взрослых, имеет место сочетание нескольких болезней органов пищеварения. Например, при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, как правило, выявляется поражение дистальных отделов кишечника (колит). Заболевания билиарного тракта, особенно в сочетании с аномалиями его развития, часто сопровождаются морфофункциональными изменениями поджелудочной железы, трактуемыми как диспанкреатизм, реактивный панкреатит. Такого рода синтропия обуславливает проблему первичности и вторичности поражения органов пищеварения. С другой стороны, наличие одновременно нескольких заболеваний следует рассматривать с позиций единства системы, какой является желудочно-кишечный тракт.

Установлен ряд особенностей гастроэнтерологических заболеваний у детей:

- частый аллергический фон;
- высокий уровень нейровегетативных и психоэмоциональных расстройств;
- полиморбидность или синтропия поражения органов пищеварения;
- высокий риск инвалидизации детей.

Тот факт, что гастроэнтерологическая патология у детей имеет важное медико-социальное значение, в настоящее время не вызывает сомнений. Гастроэнтерологи взрослой практики как аксиому воспринимают положения, что истоки либо формирование многих заболеваний имеют место в детском возрасте. Ранняя манифестация язвенной болезни, глютенной энтеропатии (целиакии), болезни Крона и др. существенно образом снижают качество жизни больных детей. Возникают проблемы обучения, занятий спортом, выбора профессии, контактов со сверстниками и т.п. Следует учитывать высокую стоимость лечебно-профилактических мероприятий с использованием новых генераций лекарственных средств. К тому же нередко необходимы консультации и наблюдение специалистов, медицинских работников с использованием принципиально новых методов диагностики. Все это обуславливает проблемы в детской гастроэнтерологии как прикладного, так и научного характера.

Уже на ранних стадиях изучения и становления детской гастроэнтерологии стали очевидными различия клинических проявлений и течения болезней органов пищеварения у детей по сравнению со взрослыми. Симптоматика многих, едва ли не большинства, гастроэнтерологических заболеваний в детском возрасте характеризуется большой вариабельностью, в значительной степени отличаясь от клинических проявлений у взрослых. Это касается болевого абдоминального синдрома, а также желудочной и кишечной диспепсии. Боли в животе как при остром, так и при хроническом

течении болезни у детей имеют унифицированный характер. Становилось невозможным определить так называемые точечные болевые симптомы. В наименьшей мере трудна клиническая интерпретация желудочной (рвота, отрыжка, тошнота, изжога) и кишечной (диарея, запор, метеоризм) диспепсии. Эти клинические проявления у детей настолько многообразны, что, не укладываясь в строгие пропедевтические каноны, предполагают широкий диапазон диагностических значений при непосредственном обследовании больного ребенка. Именно сопоставления клинических проявлений заболеваний в сочетании с результатами новых диагностических подходов, в первую очередь методов медицинской интроскопии, логично обусловили развитие детской гастроэнтерологии как оригинальной дисциплины в педиатрии.

Первые научно-практические достижения в детской гастроэнтерологии привели к необходимости пересмотра прежних представлений о характере болезней органов пищеварения у детей, разработке принципиально новых диагностических и лечебных мероприятий. В практической деятельности педиатров появились нозологические формы, ранее не привлекавшие должного внимания.

Длительное время **пищевод** рассматривался как клинически малозначимый орган. Однако эзофагогастроуденоскопия (ЭФГДС), выявившая различные морфофункциональные изменения пищевода у детей с гастродуоденитом, язвенной болезнью, другими болезнями органов пищеварения, изменила существовавшие воззрения на роль и значение этого органа в деятельности желудочно-кишечного тракта.

Определяемый при ЭФГДС гастроэзофагеальный рефлюкс, длительное время рассматриваемый как физиологическое явление, стал считаться даже при отсутствии клинической симптоматики (изжога) предшественником развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Особое внимание привлекло то, что у таких детей в младенчестве и раннем возрасте довольно частот имелись срыгивания, привычная рвота, аэрофагия. Исходом у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью были респираторные, гастроэнтерологические, стоматологические, кардиологические осложнения. Наиболее важным в прогностическом отношении являлось развитие пищевода Барретта.

Считавшийся прерогативой взрослых, пищевод Барретта стал определяться у детей пубертатного периода (11–13 лет), когда вместо многослойного плоского эпителия выявлялась его метаплазия по интестинальному типу. Подобного рода метаплазия является базисом для возникновения аденокарциномы пищевода у взрослых. Заслуживают внимания факторы риска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта. Помимо кислотного рефлюксанта значение придается воздействию лекарственных средств, других химических агентов, недифференцированной дисплазии соединительной ткани,

избыточной массы тела и особенно ожирению. Тенденция к увеличению в популяции частоты ожирения приобретает особое медико-социальное значение, поскольку повышенная вероятность развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, сахарного диабета, артериальной гипертензии, наконец, метаболического синдрома представляет чрезвычайно важную проблему современного социума.

Научно-практический интерес к гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, исходам заболевания не снижается. Требуются усилия педиатров, детских хирургов, других специалистов в разработке клинко-диагностических подходов в зависимости от возраста детей и выработке лечебно-профилактических мероприятий. В отношении пищевода Барретта перспективны трансэндоскопические методы лечения: эндоскопическая электрокоагуляция, криотерапия, лазерная и ультразвуковая деструкция, аргон-плазменная коагуляция и др.

Занимая в структуре органов пищеварения первое место, **болезни желудка и двенадцатиперстной кишки** у детей не случайно привлекли пристальное внимание педиатров и других специалистов. Исключительное, едва ли не «революционизирующее» значение имела эндоскопия (ЭФГДС), позволившая диагностировать на ранних этапах заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки у детей практически всех возрастов. Стартуя в детском возрасте, эти заболевания нередко приобретают прогрессирующее течение, а их осложнения приводят к ранней инвалидизации детей и подростков. Примером служит язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. До середины 90-х годов прошлого века, т.е. до внедрения современных антисекреторных препаратов и схем эрадикационной терапии, у каждого десятого ребенка, главным образом мужского пола, язвенная болезнь осложнялась кровотечением. Внезапно развившееся кровотечение представляет угрозу для жизни ребенка, поскольку кровопотеря, даже умеренная по объему, существенным образом отражается на состоянии жизненно важных органов и систем, может за короткое время привести к геморрагическому шоку и даже диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови.

Сама по себе проблема желудочно-кишечных кровотечений оказалась практически новой в педиатрии, так как ранее она рассматривалась детскими хирургами либо гематологами с осуществлением экстренных мероприятий. Но периодичность возникновения кровотечений закономерно обусловила тщательное клинко-инструментальное обследование детей, когда окончательный вердикт в установлении источника и причины желудочно-кишечного кровотечения принадлежал детским гастроэнтерологам. Источники кровотечений, помимо желудка и двенадцатиперстной кишки, также определялись в пищеводе, тонкой и толстой кишке. Распознавание их у детей представляет большие трудности и подчас

обуславливает выполнение экстренных диагностических приемов, включая ЭФГДС, колонофиброскопию, лапаротомию, ангиографию.

Формирование рынка безрецептурной продажи лекарственных средств привело не только к стремительному применению их населением, включая детей, но и к высокому уровню развития нежелательных побочных реакций со стороны органов пищеварения. Ульцерогенным свойством обладает большое количество медикаментов, применяемых в детской практике *per os*, чаще всего ацетилсалициловая кислота, индометацин, другие нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Возникающие поражения слизистой оболочки получили название «НПВС-гастропатии». Подобным действием обладают цитостатики, глюкокортикоиды, препараты солей тяжелых металлов, железа, диуретики и др. Патогенез лекарственных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны пищеварительного тракта, а также пищевода, кишечника, поджелудочной железы, гепатобилиарной системы сложен и неоднозначен в зависимости от применяемого лекарственного средства.

Рост новых генераций лекарственных препаратов ставит новые задачи в рамках фармако-экономического моделирования, где в равной степени должны учитываться эффективность препарата, его безопасность и стоимость. Этому аспекту уделяется недостаточное внимание со стороны педиатров. Также мало изучаются лекарственно-пищевые взаимодействия. С одной стороны, некоторые лекарственные средства в комплексе с пищей или ее составными частями могут оказывать негативное действие на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки, с другой — некоторые виды пищи в совокупности с лекарственными средствами изменяют функциональную деятельность верхних отделов пищеварительного тракта, что в свою очередь нарушает пассаж пищи, запуск полостного, затем мембранного пищеварения.

Установление этиологической и патогенетической роли инфекции *Helicobacter pylori* (*Hp*) в развитии гастрита и язвенной болезни привело к необходимости корректирования существовавших схем лечения. В то же время стала очевидной условность разделения гастроэнтерологии на инфекционную и неинфекционную. Были разработаны и внедрены в практику здравоохранения «тройные» и «кварто-» схемы лечения *Hp*-инфекции, активно применяющиеся как в стационарных, так и амбулаторных условиях.

Однако, отдавая приоритет *Hp*-инфекции, нельзя забывать и о других причинно-значимых факторах возникновения гастрита и язвенной болезни у детей. Существуют данные, что удельный вес *Hp*-инфекции у взрослых больных с язвенной болезнью желудка составляет не более 50–60%, при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки — 80–90%. Такие положения в той или иной мере можно экстраполировать по отношению к детям, так как крайне нецелесообразно игно-

рировать другие причины и механизмы формирования указанных заболеваний применительно к детскому возрасту. Не случайно одной из характерных особенностей болезней органов пищеварения у детей является высокая частота нейровегетативных и психоэмоциональных отклонений, особенно выраженных в период второго (10–12 лет) физиологического вытяжения. Заслуживает внимания факт, что у некоторых детей язвенная болезнь может диагностироваться в дошкольном возрасте и характеризоваться упорным, не поддающимся общепринятым методам лечения течением. Подобного рода феномен «упреждения», как правило, наблюдается у детей, родители которых страдают язвенной болезнью и другими гастроэнтерологическими заболеваниями. Выяснение и изучение этих и многих иных факторов представляется перспективным с целью профилактики, а также современной диагностики на ранних стадиях формирования болезни.

В настоящее время накапливаются данные о возможном повреждающем (прямом либо опосредованном) действии цитомегаловирусной инфекции, вирусов герпеса 1 и 2 типов, Эпштейна–Барр и их роли в поражении желудка и двенадцатиперстной кишки. Допускается их патогенная роль в развитии аутоиммунного гастрита. Вполне вероятно, что ассоциации инфекционных патогенов способны давать своеобразный толчок к началу заболевания: желудочная диспепсия → гастрит → язвенная болезнь.

Хронические неспецифические воспалительные заболевания кишечника являются одной из актуальных проблем педиатрии, что не случайно привело к обособлению энтерологии и колопроктологии. Использование интестиноскопии, колонофиброскопии, а в последние годы видеовизуальной эндоскопии позволило осуществлять топическую диагностику заболеваний. Возникла возможность определения и уточнения характера поражения толстой кишки, а также проксимальных (еюнит) и дистальных (илеит) отделов тонкой кишки. Очевиден рост хронических поражений кишечника у детей, в том числе раннего возраста, хотя их распространенность в детском возрасте по сравнению со взрослыми несопоставима. Особенно это касается неспецифического язвенного колита и болезни Крона, которые в доэндоскопический период рассматривались педиатрами как казуистика. Возможность прицельной биопсии измененной слизистой оболочки кишечника с последующим морфологическим исследованием — основа диагностики указанных заболеваний на ранних этапах с назначением соответствующей терапии. Сузились показания к хирургическим вмешательствам.

Помимо базисной терапии, включающей аминокислоты, глюкокортикоиды и иммуносупрессоры, стали применяться биологические препараты: инфликсимаб (25% мышинового и 75% человеческого иммуноглобулина G₁) и адализумаб (100% человеческого иммуноглобулина). Они блокируют фактор некроза опухоли-α, играющий центральную роль в развитии

хронических неспецифических воспалительных заболеваний кишечника. Разрабатываются и другие средства биологической терапии неспецифического язвенного колита и болезни Крона, еще не нашедшие своего применения у детей.

Между тем даже современные методы исследования не всегда позволяют верифицировать характер поражения кишечника, что обусловило появление у взрослых, а также и у детей диагноза «неопределенный колит».

Синдромы мальабсорбции и мальдигестии до настоящего времени привлекают внимание широкого круга специалистов, но в первую очередь педиатров. В наибольшей степени изучены лактазная недостаточность и целиакия, что позволило установить критерии этих заболеваний у детей, выработать комплекс лечебных мероприятий. Другие причины синдрома мальабсорбции требуют разработки диагностических и лечебных программ и осуществления их в практическом здравоохранении.

Нельзя обойти вниманием такую актуальную проблему не только гастроэнтерологии, но и медицины, как **дисбиоз** (нарушение микробиоты) кишечника. Становится очевидным, что кишечный микробиом следует рассматривать как особый орган человека, представляющий собой своеобразный буфер между телом и окружающей средой. Микробиом динамично реагирует на изменения во внешней среде, меняя свой состав и активность, и передает сигналы клеткам «хозяина». Это представляется важным, учитывая динамику роста и развития ребенка, возможность воздействия различных по объему и характеру внешних факторов. Нарушения микробиоты в детском возрасте имеют разнообразные проявления и в немалой степени зависят от вида пищи, приема лекарственных средств, факторов экосреды, состояния ЦНС и др.

Следует подчеркнуть, что дисбиоз кишечника относится к состояниям, не входящим в состав канонизированных нозологических кластеров. Тем не менее приходится принимать во внимание его опосредованное, а в некоторых случаях — прямое значение для заболеваний. Нарушение микробиоты кишечника в той или иной мере имеется у детей с хроническим запором и диареей, особенно острой. Поэтому состояние кишечного микробиома всегда необходимо учитывать для выбора лечебно-профилактических мероприятий при заболеваниях кишечника как функционального, так и воспалительного характера.

В детской гастроэнтерологии недостаточно внимания уделяется синдрому избыточного бактериального роста в тонкой кишке (Small intestinal Bacterial overgrowth syndrome — SIBOS). Под синдромом понимают патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки преимущественно фекальной микрофлорой (кишечная палочка и штаммы облигатных анаэробов: бактероиды и клостридии), сопровождающееся хронической диареей

и мальабсорбцией, в первую очередь жиров и витамина B₁₂. Причины данного синдрома многочисленны и разнообразны. Основными являются:

- нарушения моторики тонкой кишки — последствия хирургических операций;
- нарушения функционирования илеоцекального клапана;
- нарушения секреции соляной кислоты, внешне-секреторной функции поджелудочной железы и желчевыводящих путей.

При синдроме избыточного бактериального роста возникают условия для поступления микроорганизмов из толстой в тонкую кишку. Одновременно происходит размножение микроорганизмов в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Данный синдром выявляется при таких заболеваниях, как гастрит, язвенная болезнь, хронический холецистит, желчнокаменная болезнь, панкреатит, синдром раздраженного кишечника и др. Синдром избыточного бактериального роста еще раз подчеркивает условное разделение болезней органов пищеварения на инфекционные и неинфекционные. Сам синдром является своего рода парадигмой, сочетающей внешние и внутренние факторы, при определенных условиях становящиеся патогенными, уровень и характер иммунного ответа, состояние нейрогуморальной регуляции и ЦНС.

Современные методы исследования во многом изменили прежние представления о структуре заболеваний **гепатобилиарной системы** в детском возрасте. Комплексное применение в педиатрии лабораторных (биохимических, иммунологических, генетических и др.), морфологических и особенно методов медицинской интроскопии в одном случае улучшили диагностику некоторых заболеваний, например, хронического гепатита, цирроза печени, в других — привели к выявлению так называемых «новых» болезней, ранее остававшихся крайне редкими, как то желчнокаменная болезнь, холестероз желчного пузыря и т.п. Желчнокаменная болезнь прочно утвердилась среди других заболеваний билиарного тракта и стала определяться у детей всех возрастов. Конкременты в желчном пузыре выявляются случайно в процессе диспансеризации либо при наличии у детей абдоминального болевого синдрома. Накопленный в нашей стране опыт свидетельствует о различии клинических проявлений заболевания у детей и взрослых, иных механизмах формирования конкрементов в желчном пузыре и желчных протоках, других подходах к лечебно-профилактическим мероприятиям.

Многие научно-практические аспекты холелитиаза, в том числе холестероза желчного пузыря у детей, представляются далеко не решенными и находятся в стадии изучения. Тем не менее количественный рост числа новых случаев заболеваний билиарного тракта обусловлен не только совершенствованием их диагностики, но и другими причинно-значимыми факторами. В последние годы следует констатировать изменения

количественно-качественного характера питания, неблагоприятную экологическую обстановку, огромный информационный поток, нередко способствующий перегрузке ребенка как в школе, так и в домашних условиях. Все это в совокупности создает предпосылки для формирования стрессовых ситуаций, реализуемых на ранних этапах развития детей.

Не утратили своего внимания прежние заболевания, часто выявлявшиеся до применения методов лучевой диагностики. Речь идет, в частности, о хроническом бескаменном холецистите. Его наличие подтверждается при патогистологическом исследовании желчного пузыря, удаленного у детей с желчнокаменной болезнью. Выявление различной степени выраженности морфологических изменений в желчном пузыре свидетельствует о длительном хроническом процессе. Механизмы развития хронического бескаменного холецистита до конца не изучены. В последние годы немаловажное значение придается аутоиммунным процессам, когда помимо желчного пузыря поражаются желчные протоки. Это привело к реанимированию ранее общепринятого термина — холецистохолангит.

Нуждаются во внимании дети с рецидивирующим абдоминальным синдромом, аномалиями развития билиарного тракта, сопутствующими заболеваниями гастродуоденальной зоны пищеварительного тракта, нарушениями иммунитета. Нельзя недоучитывать роль гельминтов и протозоозов, приводящих к морфофункциональным изменениям в билиарном тракте. Особенно это касается эндемичных регионов как в РФ, так и в других странах, куда дети выезжают для отдыха, попадая в неблагоприятные эпидемиологические условия.

Немалые успехи достигнуты в **детской гепатологии**. Накопился опыт в изучении вирусных поражений печени, установлены особенности клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов А, В, С, D, E. Рассматривается возможная роль вирусов G, F, Sen, TTV. Немалые диагностические трудности представляют метаболические, наследственного характера болезни печени: галактоземия, дефицит α -антитрипсина, болезнь Вильсона—Коновалова, синдром Алажиля, болезнь Гоше и др. Они требуют выполнения сложных в техническом и методическом отношении диагностических подходов, целенаправленной патогенетической терапии. Поздняя диагностика многих заболеваний обуславливает неблагоприятный исход, что приводит к единственному методу терапии — ортотопической трансплантации печени.

Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте по сравнению со взрослыми встречается значительно реже. Ранее под этим заболеванием подразумевали гепатоз, жировую дистрофию печени. Внимание к этому заболеванию в последнее время обусловлено увеличением таких причинно-значимых факторов, как ожирение и метаболический синдром. Настораживает тенденция к росту случаев избыточной массы тела, а затем ожирения в детской популяции,

достигших 10–12% у детей и подростков. Это вызывает необходимость разработки и внедрения в практическое здравоохранение лечебно-профилактических программ, направленных на предотвращение формирования неалкогольной жировой болезни печени, трансформации в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному у взрослых. Перспективным является установление генетических факторов заболевания.

Лекарственные поражения печени считаются одними из сложных в клинико-патогенетическом и диагностическом отношении. Причины разнообразны:

- передозировка препаратов;
- специфическое органотропное действие;
- повышенная чувствительность больного ребенка;
- ослабление иммунной защиты;
- лекарственная непереносимость;
- синдром отмены препарата.

Эти и другие факторы могут приводить к поражению органа — от субклинических форм до фульминантного гепатита. Острые поражения печени возникают вследствие широкого применения таких лекарственных средств, как парацетамол, ампициллин, тетрациклины, глюкокортикоиды, а также препаратов, назначаемых с целью специфической терапии (изониазид, вальпроевая кислота, ранитидин, аллопуринол, метотрексат). Исходы лекарственных поражений печени непредсказуемы: острый гепатит, фульминантная печеночная недостаточность, стеатозы и др. В огромной мере опасны хронические поражения печени, проявляющиеся хроническим гепатитом, циррозом, деструктивным холангитом и др. Именно выбор лекарственного средства является самым ответственным в профессиональной деятельности врача любой специальности, но особенно в педиатрии. Не подвергаются сомнению профессиональные, этические, деонтологические и другие аспекты работы врача-педиатра, который всегда должен принимать во внимание возможность развития гепатотоксического действия препарата. Крайне важно учитывать факторы, влияющие на формирование лекарственных поражений печени:

- возраст ребенка — чем он меньше, тем более высок риск повреждения, особенно у новорожденных и младенцев;
- дозы и длительность приема препарата;
- лекарственные взаимодействия, включая лекарственно-пищевые;
- индивидуальная непереносимость;
- наличие сопутствующих заболеваний;
- состояние почек.

Одной из задач гепатологии является совершенствование методов диагностики лекарственных поражений печени. Это тем более важно в связи с ростом количества лекарственных средств новых поколений, обладающих выраженной фармакологической активностью и оказывающих подчас неблагоприятное действие на органы и системы, особенно печень, в которой осуществляется метаболизация препаратов.

Панкреатология — один из сложных и недостаточно изученных разделов современной гастроэнтерологии. Несмотря на диагностические возможности, использование лабораторных, функциональных и инструментальных методов, распознавание заболеваний поджелудочной железы у детей и у взрослых представляет немалые трудности. Интерпретация полученных результатов исследований довольно разнообразна, что не позволяет диагностировать заболевания на ранних этапах. Однако, пожалуй, причина методических разночтений и клинических ошибок заключается в том, что из-за анатомо-топографических особенностей поджелудочной железы невозможно получить материал органа для морфологического исследования.

Диагностика острого панкреатита, как правило, не представляет трудностей с учетом анамнестических данных, клинической картины, результатов лабораторно-инструментальных исследований. В случае отечно-индуративной формы острого панкреатита осуществляются консервативные мероприятия, а при панкреонекрозе — хирургическое вмешательство.

Диагностика хронического панкреатита, в отличие от острого поражения органа, во многом проблематична. До настоящего времени отсутствуют единые и общепринятые критерии заболевания. Рассматриваются различные причины хронического панкреатита в детском возрасте. В педиатрии приоритет отдается заболеваниям желудка и двенадцатиперстной кишки, аномалиям развития гастродуоденопанкреатобилиарной зоны пищеварительного тракта. Имеет значение холелитиаз, все чаще диагностируемый у детей. Возникновение хронического панкреатита возможно у больных, страдающих хроническими гепатитами В и С. Высок риск поражения поджелудочной железы при других вирусных заболеваниях: корь, ветряная оспа, эпидемический паротит, герпес типов 1 и 2. Всегда настораживает прием таких лекарственных средств, как азатиоприн, 6-меркаптопурин, эстрогены, тетрациклины, глюкокортикоиды и др. В последние годы допускается возможность поражения поджелудочной железы как одно из проявлений IgG₄-болезни, представляющей собой самостоятельную нозологическую форму. Некоторые этиологические факторы повреждения поджелудочной железы обобщены в классификации хронического панкреатита, названной по аббревиатуре TIGAR-O: токсический, идиопатический, генетический, аутоиммунный рецидивирующий и обструктивный.

Многие из причинно-значимых факторов рассматриваются в педиатрии, но без учета принципов доказательной медицины. К тому же трактовка полученных результатов исследования в детском возрасте подчас неоднозначна и противоречива. Возникающее терминологическое разнообразие допускает следующие заключения: хронический панкреатит, реактивный панкреатит, диспанкреатизм и др. Возникают

условия и для гипердиагностики, и для гиподиагностики поражения поджелудочной железы. Педиатрами не всегда учитывается морфогенез хронического панкреатита, включающий воспаление, фиброз, деструкцию ацинарной ткани и протоковой системы органа. Важна оценка внешнесекреторной деятельности поджелудочной железы, когда имеет место снижение секреторной функции органа, уменьшение активности панкреатических энзимов, недостаточность бикарбонатного объема.

Перспективным направлением являются разработки принципов нутритивной поддержки при заболеваниях поджелудочной железы у детей, выбор методов рациональной фармакотерапии с использованием новых генераций лекарственных средств, применение системного подхода в процессе этапного лечения.

Широкое применение в педиатрической практике современных методов исследования не только обеспечило своевременную диагностику заболеваний органов пищеварения, но также и дало возможность выявлять так называемые **редкие, или орфанные болезни**. Единых критериев частоты распространенности этих болезней не существует. В США доля редких болезней составляет 1:1500 родившихся, в Европе — 1:2000, в РФ — 1:10000. Распознавание этих болезней является сложным диагностическим процессом, когда верификация диагноза происходит при исключении наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения. Редкими болезнями пищевода у детей являются дивертикулы, желудка — полипы, болезнь Менетрие, двенадцатиперстной кишки — артериомезентериальная непроходимость и т.п. Лечебно-профилактические мероприятия при обнаружении редких болезней в детском возрасте не укладываются в общепринятые стандарты (протоколы), поскольку требуется применение дорогостоящих препаратов либо осуществление сложных в техническом отношении оперативных вмешательств.

Важной особенностью детской гастроэнтерологии, как и других специальностей, является **возрастная периодизация**. Каждый период детства характеризуется своими анатомо-физиологическими особенностями, что во многом определяет клиническую картину болезни и обуславливает диагностические и лечебные мероприятия. Такой подход крайне целесообразен, ибо позволяет правильно интерпретировать результаты проведенных исследований, избежать врачебных ошибок и назначить адекватное возрасту ребенка лечение, включая рациональную фармакотерапию. Это важное направление в детской гастроэнтерологии является основополагающим и требует подготовки и постоянного совершенствования соответствующих кадров — детских гастроэнтерологов.

Лечение болезней органов пищеварения у детей представляет собой динамичный и одновременно эволюционный процесс, заимствующий опыт у взрослых гастроэнтерологов, но главным образом

основанный на достижениях современной педиатрии. Как аксиома, представляется взаимосвязанность и взаимообусловленность гастроэнтерологии и нутрициологии. Успех лечения — консервативного либо хирургического в первую очередь зависит от питания. В каждом конкретном случае используется общепринятое, основанное на физиологических потребностях или специально разработанное применительно к состоянию ребенка и конкретному заболеванию лечение. Любое количественно-качественное нарушение питания может быть существенным фактором развития гастроэнтерологической патологии, но, с другой стороны, морфофункциональные изменения органов желудочно-кишечного тракта способны нарушать процессы пищеварения, отражаясь на состоянии здоровья ребенка.

Не случайно рациональное питание — базис жизнедеятельности ребенка, его гармоничного развития, начиная с первого прикладывания новорожденного к груди матери. Поддержка естественного вскармливания, его оптимальное сохранение служит залогом предупреждения многих инфекционных заболеваний, в первую очередь острых кишечных инфекций. Именно вскармливание ребенка грудью матери способствует поздней манифестации некоторых наследственных заболеваний: галактоземии, глютенной энтеропатии (целиакии), муковисцидоза, фруктоземии и др. Как парадигма грудное вскармливание не требует никаких доказательств. Нарушение этого естественного процесса может иметь неблагоприятные последствия; в первую очередь это касается формирования болезней органов пищеварения.

Несмотря на общеизвестность концепции оптимального, сбалансированного, функционального и других видов питания, до настоящего времени отсутствуют единые указания относительно их применения на этапах лечения, включая восстановительное лечение при многих болезнях органов пищеварения. Достиженные успехи нутрициологии в настоящее время получают поддержку и перспективы развития с позиций нутригенетики. По существу это новое направление нутрициологии в постгеномный период. Нутригеномика изучает влияние употребляемой пищи на обмен веществ, а нутригенетика — влияние генотипа на развитие заболеваний, связанных с метаболизмом. Перед педиатрами открываются возможности длительного наблюдения с последующим анализом количественно-качественных нарушений питания в различные периоды детства. Особое научно-практическое значение приобретает исход состояний, когда в силу разных причин возникают отклонения процессов пищеварения, включая полостное, мембранное, клеточное. Наконец, с позиций нутригеномики создаются реалии разработки принципов

ально новых видов пищевых продуктов для детей не только с редкими наследственно обусловленными заболеваниями, но также и с наиболее распространенными болезнями органов пищеварения.

Новым направлением в педиатрической науке и практике является фармакогенетика. Создаются условия для повышения эффективности лекарственных средств и предотвращения нежелательных побочных реакций у детей. Таким образом, существенно повышается значимость фармако-экономического моделирования, основу которого составляют эффективность, безопасность, стоимость препаратов. В настоящее время эти составляющие фармако-экономического моделирования имеют немаловажное значение, поскольку на фармацевтическом рынке присутствуют лекарственные средства с оригинальным (международным) названием и дженерики.

Перспективна разработка лекарственных средств на основе нанотехнологий. Фармакологическое действие таких препаратов обуславливается непосредственно влиянием на орган-мишень. В этой связи многообещающей является таргетная терапия, когда лекарственное средство направлено на конкретные молекулы или субклеточные структуры, нарушение которых может приводить к заболеванию.

Эти и другие актуальные аспекты детской гастроэнтерологии постоянно освещались в журнале «Российский вестник перинатологии и педиатрии», которому в 2016 г. исполняется 60 лет со дня его создания. С самого начала журнал стал своеобразной трибуной, представляя известным ученым и молодым научным сотрудникам, а также врачам-педиатрам возможность делиться опытом, собственными результатами и достижениями в области детской гастроэнтерологии. Как новое направления в современной педиатрии оно было поддержано членами редколлегии и главными редакторами журнала — академиками РАМН Н.И. Нисевич, Ю.Е. Вельтищевым. В настоящее время возглавляющий редакцию журнала профессор А.Д. Царегородцев уделяет большое внимание как принципиально новым научным исследованиям, так и успехам гастроэнтерологии в практическом здравоохранении.

Достижения отечественной гастроэнтерологии очевидны. Вместе с тем имеется немало нерешенных задач, появление которых непосредственно связано с общим развитием педиатрической науки и практики в нашей стране. По уровню диагностики и характеру лечебно-профилактических мероприятий детская гастроэнтерология занимает достойное место. Результаты научно-практических исследований впечатляют. Исключительное значение имеет применение инновационных технологий, что делает детскую гастроэнтерологию одним из перспективных педиатрических направлений в России.

Поступила 24.12.15



АЦИПОЛ®

ЧТОБЫ ДИСКОМФОРТ
В КИШЕЧНИКЕ ПРОШЕЛ!

- Содержит 10 миллионов ЖИВЫХ полезных бактерий, которые помогают быстро восстановить нормальную микрофлору и нормализовать работу кишечника
- Для взрослых и детей с 3-х месяцев
- Не содержит лактозу

Рег. уд.: № ЛС-001915
ЗАО «Фармацевтическая фирма «ЛЕККО»

otc Pharm
ОТИСИФАРМ



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Пробиотики в педиатрии: за и против с позиции доказательной медицины

Л.Н. Мазанкова, О.В. Рыбальченко, Е.А. Корниенко, С.Г. Перловская

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва; Санкт-Петербургский государственный университет; ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского», Москва

Probiotics in pediatrics: Pros and cons in the context of evidence-based medicine

L.N. Mazankova, O.V. Rybalchenko, E.A. Kornienko, S.G. Perlovskaya

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow; Saint Petersburg State University; Saint Petersburg State Pediatric Medical University; G.N. Speransky City Children's Clinical Hospital Nine, Moscow

Представлены современные данные о проблеме изучения микробиоты кишечника, дана классификация представителей микрофлоры кишечника, описаны ее позитивные и негативные функции. С клинических позиций описаны показания к назначению препаратов — пробиотиков при разных заболеваниях с позиций доказательной медицины в возрастном аспекте у детей. Особое внимание уделено побочным эффектам и противопоказаниям к применению пробиотиков у детей.

Ключевые слова: дети, микробиота, пробиотики, лечение, профилактика.

The paper gives an update on the problem of studying the gut microbiota and a classification of the representatives of the intestinal microflora and describes its positive and negative functions. The authors depict indications for the use of drugs, such as probiotics, to treat different childhood diseases from the clinical standpoint of evidence-based medicine in the age aspect. Particular attention is given to the side effects of probiotics and to contraindications to their use in children.

Key words: children, microbiota, probiotics, treatment, prevention.

Посвящается выдающемуся микробиологу
д.м.н., проф. Виктору Михайловичу Бондаренко

«...Мнение о вреде микробов настолько распространено в публике, что малосведущий в этом вопросе читатель, вероятно, будет удивлен, что ему предлагают поглощать микробы в большом количестве. Между тем это мнение совершенно ошибочно: существует и много полезных микробов».

(«Этюды оптимизма». Мечников И.И., 1907).

В последнее десятилетие отмечают повышенную активность исследователей всего мира в изучении микробиоты человеческого организма. Успехи медицинской микроэкологии связаны с развитием современных молекулярно-генетических методов, разработкой новых научных направлений «ОМИК»-технологий в области исследования микробиоты человека: геномики, метаболомики,

транскриптомики, эпигеномики, протеомики, позволяющих идентифицировать гены человека, устанавливая их функции и выявляя метаболические, биохимические и иммунологические особенности симбиотических и антагонистических взаимоотношений между представителями микробиоты и организма-хозяина [1, 2].

Организм человека можно представить как «суперорганизм», в котором многочисленное сообщество эукариотических, прокариотических клеток, археобактерий и вирусов находится в сложнейших симбиотических и антагонистических взаимоотношениях. «Метагеном» этого суперорганизма состоит из генов собственно организма-хозяина и колонизирующих его генов микроорганизмов [3].

Структура и состав микробиоты человека

В процессе накопления новых научных данных установлено, что общее количество клеток микробиоты, которая является совокупностью симбиотических микроорганизмов, населяющих различные биотопы открытых полостей организма человека и контролируемых системой глобальной регуляции Quorum sensing (коллективное поведение), насчи-

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:16–26

Адрес для корреспонденции: Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Рыбальченко Оксана Владимировна — д.б.н., проф. кафедры физиологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., д.7/9

Корниенко Елена Александровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

194100 Санкт-Петербург, Бухарестская ул., д.134

Перловская Светлана Геннадьевна — врач-педиатр Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского

123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29

тывает около 1 триллиона бактерий массой 2,5–3 кг. По результатам секвенирования генов 16S рРНК 395 филогенетически обособленных групп показано, что микробиота включает 17 семейств, 45 родов, 500 видов преимущественно анаэробных бактерий, в соотношении с аэробными микроорганизмами 1000:1. Общий геном микробиоты составляет 400 000 генов, в то время как геном человека включает около 25 000 генов [3].

Микробиота каждого биотопа, к примеру, желудочно-кишечного тракта имеет выраженный индивидуальный характер и существенные различия как на видовом, так и на штаммовом уровне. Доминантные виды бактерий различаются по частоте выявления: лишь 18 видов обнаруживаются у всех людей, 57 — у 90%, 75 — у 50%. Содержание бактерий (в КОЕ/г) и число видов у детей и взрослых также может значительно различаться [4].

К доминирующим представителям микробиоты кишечника, содержащимся в количестве 10^9 – 10^{12} КОЕ/г и определяемых у 90–100% населения, относятся *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Actinobacteria*, *Bifidobacterium* и *Propionibacterium* [5].

К субдоминирующим представителям желудочно-кишечного тракта, обнаруживаемым в количестве 10^5 – 10^8 КОЕ/г, относятся *Lactobacillus*, *Clostridium* и *Enterococcus*.

Минорная группа включает *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Veilonella* (10^3 – 10^4 КОЕ/г), а также метал- и сульфатредуцирующие бактерии в концентрации ниже 10^3 КОЕ/г.

Выявление в составе микробиоты различных видов бифидобактерий

Среди доминирующей группы бифидобактерий наиболее известен и достаточно хорошо исследован с клинических позиций вид *B. bifidum*, который выявляют у здоровых лиц всех возрастных групп и считают основным представителем индигенной микробиоты. В период грудного вскармливания он является преобладающим и выделяется у 70% обследованных детей, причем у детей 4–6 лет — почти в 40% случаев, у взрослых — в 15–20% [6]. Вид *B. longum* также характерен для детей и взрослых, его выделяют у 40–60% детей первого года жизни, у 70–75% детей старшего возраста, у взрослых лиц среднего возраста и у пожилых людей — в 30% случаев. Вид *B. adolescentis* в большей степени свойствен взрослым людям и детям старшего возраста, эти бифидобактерии обнаруживают у них в 60–65% случаев. Также этот вид становится преобладающим у лиц пожилого возраста (у 85%). Виды и подвиды *B. infantis*, *B. breve* и *B. animalis* выселяют преимущественно у детей грудного возраста [7]. Указанные виды бифидобактерий характерны для детей и взрослых независимо от их расовой принадлежности и геогра-

фического места проживания с небольшим разнообразием энтеротипов, зависящим от типа употребляемых пищевых продуктов.

Выявление в составе микробиоты различных видов лактобактерий

Наряду с бифидобактериями, важная роль в поддержании симбиотических взаимоотношений между макроорганизмом и его микробиотой, а также в регуляции этих взаимоотношений принадлежит бактериям рода *Lactobacillus*, заселяющим организм новорожденного ребенка в раннем постнатальном периоде. Лактобактерии присутствуют в субдоминирующем количестве 10^5 – 10^8 КОЕ/г во всех отделах желудочно-кишечного тракта, начиная с ротовой полости и заканчивая толстой кишкой. Они являются доминирующей нормальной микробиотой влагалища, их выселяют даже из грудного молока. В ротовой полости здоровых лиц обнаруживают, как правило, около 7 видов лактобактерий. В желудочном соке общее количество лактобактерий может достигать 10^3 КОЕ/г, в содержимом тощей кишки — 10^4 КОЕ/г, в подвздошной кишке — от 10^2 до 10^{50} КОЕ/г, а в испражнениях — от 10^6 до 10^{10} КОЕ/г в зависимости от возраста.

Сосуществование человека со столь значительным числом лактобактерий, бифидобактерий и других микроорганизмов не может быть индифферентным, оно предполагает развитие тесных взаимосвязей и интеграцию различных функций микробиоты в жизнеобеспечение организма [8].

Функции микробиоты

Исследования последних лет показали, что микробиота при изменении условий существования и нарушении внутренних симбиотических связей может выполнять в организме человека как позитивные, так и негативные функции.

Позитивные функции микробиоты

Наиболее важная позитивная роль микробиоты состоит в обеспечении колонизационной резистентности слизистых оболочек желудочно-кишечного, урогенитального и респираторного трактов. Не менее существенным является участие различных представителей микробиоты в тех или иных метаболических процессах, а также в иммуномодулирующем, антимутагенном и антиканцерогенном воздействии. Отмечено участие микробиоты в регуляции роста эпителиоцитов, защите слизистых оболочек от повреждений, в формировании местной толерантности, что в конечном счете лежит в основе нормализации всех основных функций макроорганизма и объясняет дальнейшие пути становления здоровья организма в целом [7, 9–11]. К положительным функциям кишечной микробиоты в норме относится также создание микробиологического барьера, продукция

бактерицидных субстанций (бактериоцинов, короткоцепочечных жирных кислот), ингибирующих размножение патогенных бактерий путем нейтрализации щелочных продуктов метаболизма и снижения рН среды содержимого кишечника [12].

Отмечено, что характер взаимоотношений между микробиотой и организмом ребенка с периода новорожденности определяет его рост, развитие и состояние здоровья в целом. Микробиота является индикатором факторов естественной резистентности и адаптивности иммунитета. Нарушение состава микробиоты, ее количественных и качественных параметров сопровождается снижением позитивных функций, что в конечном счете приводит к развитию патологических состояний, триггерно или непосредственно связанных с активацией условно-патогенных микроорганизмов дисбиотической микробиоты и дальнейшим развитием различных заболеваний [13].

Негативные функции микробиоты

К механизмам реализации патогенного потенциала дисбиотической микробиоты можно отнести колонизацию слизистых оболочек с развитием гнойно-септических состояний, увеличение проницаемости клеточных мембран и гипоксию, которая приводит к повреждению тканей протеиназами вследствие стимуляции образования медиаторов воспаления условно-патогенными бактериями. Кроме того, отмечают повышенную сенсибилизацию организма условно-патогенными микроорганизмами с развитием аллергических реакций. Дисбиотическая микробиота при определенных условиях может стать источником антибиотико-ассоциированных инфекций, в том числе вызванных такими строго анаэробными бактериями, как *Clostridium difficile*. Активизация эндогенных инфекций может быть связана также с процессом формирования островов патогенности, приводящих к развитию лекарственной устойчивости условно-патогенных бактерий, ранее входящих в состав нормальной микробиоты [14].

С широтой распространения микроразнообразных нарушений в желудочно-кишечном тракте связывают возрастание числа гастроэнтерологических заболеваний, включая гастриты, панкреатиты, холециститы и др., а также заболеваний респираторного тракта [15, 16]. Возникновение патологических состояний, связанных с микроразнообразными нарушениями, может быть обусловлено антимикробными препаратами, химио- и лучевой терапией, иммуносупрессорами и другими факторами, подавляющими рост и функциональную активность нормальной микробиоты.

В настоящее время практически не существует заболеваний, в патогенезе которых не играли бы важную роль количественные и качественные нарушения структуры микробиоты, что в значительной степени определяет изменение тактики современных подхо-

дов к лечению и профилактике как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний. Решение этой проблемы напрямую зависит от разработки и применения новых лекарственных средств, созданных на основе пробиотических микроорганизмов.

Пробиотические бактерии

Пробиотические бактерии, входящие в состав пробиотиков, — живые микроорганизмы, при применении которых в адекватных количествах происходит восстановление структуры нормальной микробиоты с последующей стабилизацией всего организма в целом [17]. Пробиотические бактерии — представители нормальной микробиоты — при пероральном введении оказывают положительное влияние на физиологические, биохимические и иммунологические функции макроорганизма, характер изменения которых зависит как от видовой и штаммовой принадлежности используемых микроорганизмов, так и от индивидуальных особенностей самого организма-хозяина.

Пробиотики

Пробиотиками называют лекарственные препараты, содержащие пробиотические штаммы микроорганизмов, способные оказывать комплексное многоуровневое воздействие на организм человека, при этом сохраняющие свою жизнеспособность при прохождении через пищеварительный тракт. В качестве пробиотиков не используют убитые и генетически модифицированные микроорганизмы [18]. Пробиотические бактерии применяют с целью создания конкурентного, т.е. антагонистического воздействия на экзогенные патогенные бактерии и условно-патогенную микробиоту для обеспечения иммуномодулирующего эффекта и усиления защитных барьерных свойств слизистых оболочек в различных частях организма человека [12, 19].

В состав лекарственных препаратов пробиотиков должны входить штаммы пробиотических микроорганизмов с эффективностью, доказанной только в рандомизированных клинических исследованиях, что позволяет их включать в рекомендации по применению при различных заболеваниях. Для классификации пробиотиков используют соответствующую номенклатуру с учетом рода, вида и буквенно-цифрового обозначения штамма: например, *L. rhamnosus* GG (LGG) (табл. 1).

Чтобы микроорганизмы могли быть применены в качестве пробиотиков, они должны соответствовать ряду критериев и обладать указанными ниже свойствами:

- полная идентификация до рода, вида и штамма;
- жизнеспособность и стабильность в течение короткого времени в желудочно-кишечном тракте и устойчивость к желчным кислотам и пищеварительным ферментам;

- способность к прикреплению к поверхности слизистых оболочек и сохранению функциональных свойств в кишечнике в течение короткого времени;
- стабильность во время производственного процесса — выращивание, обработка, подготовка и хранение;
- высокий уровень жизнеспособности бактерий;
- клиническая эффективность в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, в том числе специальные эффекты;
- отсутствие патогенных свойств, токсичности и генотоксичности к антимикробным препаратам.

Выбор пробиотических штаммов необходимо проводить в соответствии с возрастными особенностями кишечного микробиома. Так, назначение бифидобактерий *B. lactis* BB12 целесообразно для детей раннего возраста, а *B. longum* BB46 — для детей старшего возраста и взрослых, что обязательно необходимо учитывать в клинической практике. При назначении пробиотикотерапии необходимо осознавать, что важнейшим условием выбора бактериального штамма в качестве пробиотика является его безопасность.

Влияние пробиотиков на организм человека

Действие пробиотиков не сводится к их элементарному распространению в различных биотопах организма человека, в частности, в желудочно-кишечном тракте, как это зачастую представляют клиницисты. Влияние пробиотиков более сложно и многогранно, оно осуществляется одновременно на нескольких уровнях, наиболее важными из которых являются:

- конкуренция в полости кишечника с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами;
- повышение защитных и усиление барьерных свойств эпителия кишечника;
- проявление иммуномодулирующих свойств, воздействие на иммунную систему кишечника.

Действие пробиотиков осуществляется благодаря следующим механизмам:

- способность синтезировать бактерицидные вещества, например, белки бактериоцины, а также продукты микробного метаболизма (молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты, перекись водорода, сероводород и т.д.);
- конкуренция за питательные вещества и факторы роста;

- снижение внутриполостного pH за счет молочной кислоты и короткоцепочечных жирных кислот;
- предотвращение адгезии на поверхности эпителиоцитов и инвазии через слизистую оболочку кишечника патогенных микроорганизмов (колониальная резистентность).

Многие пробиотики обладают прямым анти-токсическим эффектом. Они способны к нейтрализации бактериальных цитотоксинов и энтеротоксинов энтеропатогенных и энтеротоксигенных штаммов эшерихий, клостридий и холерных вибрионов. В исследованиях показано снижение секреции натрия и воды, а также образования цАМФ в кишечнике больных острой инфекционной диареей на фоне назначения пробиотиков [20]. S. Resta-Lenert и K. Barrett показали, что *L. acidophilus* и *S. thermophilus* не действуют на кишечную секрецию непосредственно, но снижают ее после стимуляции энтеротоксином [21]. Этот факт объясняет достаточно быстрое устранение диареи на фоне назначения пробиотиков при острых кишечных инфекциях. Наиболее сильное прямое антимикробное и анти-токсическое действие показано у микроорганизмов *S. boulardii*, *L. reuteri* и *L. rhamnosus* GG. Антитоксический эффект доказан у LGG по отношению к вирусам рода *Rotavirus* и бактериям *C. difficile* и *E. coli*; у *E. faecium* SF-68 к *C. difficile*, *E. coli*; у *S. thermophilus* к *E. coli*; у *L. reuteri* к *H. pylori* и *E. coli*. Прямое антимикробное и анти-токсическое действие пробиотиков позволяет успешно применять их в лечении инфекционной диареи, а также для профилактики нозокомиальных и хронических инфекций [20].

Важнейшим свойством пробиотических бактерий является их способность к повышенной адгезии. Они фиксируются в слизистом слое над эпителием благодаря гликоконъюгированным рецепторам, обеспечивая тем самым колонизационную резистентность и препятствуя адгезии и инвазии патогенных микроорганизмов. Максимальной способностью к адгезии отличаются пробиотические штаммы *L. rhamnosus* GG, *B. lactis* BB12 [22]. Способность к адгезии увеличивается при сочетании штаммов, в частности, при совместном применении LGG и BB12, что подтверждает наличие бактериального синергизма и оправдывает применение препаратов, содержащих симбионтные штаммы

Таблица 1. Микроорганизмы, входящие в состав пробиотиков

Род	Вид	Штамм
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. rhamnosus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. lactis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. delbrueckii</i>	<i>L. rhamnosus</i> LGG
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. adolescentis</i>	BB46 BB12
<i>Streptococcus</i>	<i>S. thermophilus</i>	TH4
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>	SF68
<i>Saccharomyces</i>	<i>S. boulardii</i>	

пробиотиков при условии доказанной эффективности. На культуре колоноцитов Сасо-2 показано, что живые бактерии пробиотических штаммов адгезируются на эпителии и вызывают ряд положительных изменений [23]:

- укрепление цитоскелета клеток кишечного эпителия за счет повышенной экспрессии генов тропомиозина ТМ-5 и синтеза актина;
- усиленный синтез и фосфорилирование белков окклюдина в зоне межклеточных контактов;
- повышенный синтез муцина в результате стимуляции генов *MUC2*, *MUC3* и *MUC5*;
- стимуляцию синтеза и активацию рецептора эпителиального фактора роста EGF;
- увеличение синтеза полиаминов – гормоноподобных веществ, усиливающих процессы регенерации эпителия.

Все перечисленные выше механизмы воздействия пробиотиков в конечном счете способствуют усилению барьерных свойств слизистой оболочки кишечника на уровне как самих клеток эпителия, так и муцинового слоя.

Взаимодействие пробиотиков с иммунной системой кишечника

Адгезия пробиотических бактерий к кишечному эпителию и их присутствие в составе биопленки в покрывающем поверхность эпителия слое слизи обеспечивает им взаимодействие с иммунной системой кишечника. Они оказывают влияние на врожденный и адаптивный иммунный ответ на уровне эпителия, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов и NK-клеток [22]. Пробиотики препятствуют апоптозу путем активации антиапоптотической Akt-протеинкиназы и улучшают тем самым состояние кишечного эпителия, как было показано в эксперименте с назначением *L. rhamnosus* GG при цитокин-индуцированном апоптозе [24]. Пробиотические бактерии распознаются дендритными клетками, которые регулируют адаптивный Т-клеточный иммунный ответ [22]. Под влиянием этих сигналов при встрече с неизвестным микроорганизмом может происходить переключение дифференцировки Th0-лимфоцитов на Th1-путь и стимуляция выработки провоспалительных цитокинов.

Большинство клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что только определенные пробиотические штаммы лактобактерий *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. casei* и выделенные от младенцев штаммы бифидобактерий *B. lactis* BB12, *B. longum* способствуют формированию иммунной толерантности [25].

Пробиотики усиливают образование антител IgG, IgA и IgM В-лимфоцитами, этот эффект усиливает иммунный ответ пациентов на фоне инфекции, а также после вакцинации [14, 26]. Иммуномодулирующее действие пробиотиков раскрывает широкие

перспективы для их применения в различных клинических ситуациях. Противовоспалительный эффект пробиотиков может быть не только локальным, но и системным и сопровождаться снижением желудочно-кишечных, а также внекишечных проявлений воспаления [20].

Наиболее широко применяют пробиотики при острых и хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта как с терапевтической, так и с профилактической целью. Профилактика острой инфекционной диареи основана на опыте использования пробиотиков для ее предотвращения. Анализ нескольких рандомизированных клинических исследований свидетельствует о статистически значимом положительном эффекте некоторых пробиотических штаммов в составе молочных смесей: *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *B. lactis* BB12 и *S. thermophilus* TN4 в профилактике острой инфекционной диареи [27]. Каких-либо побочных реакций или отрицательного воздействия молочных смесей, обогащенных пробиотиками, на рост и развитие здоровых детей не установлено. Степень рекомендаций для использования *L. rhamnosus* GG, *B. lactis* BB12, *S. thermophilus* TN4, *L. reuteri* с целью профилактики острой инфекционной диареи у детей и взрослых – 1b.

Несколько опубликованных результатов исследований метаанализа эффективности пробиотиков при острой диарее убедительно показали их эффективность при лечении легкой и среднетяжелой форм вирусного гастроэнтерита. Применение пробиотиков снижало продолжительность диареи в среднем на одни сутки, однако эффект оказался штаммоспецифичным. Для каждого из пробиотических препаратов эффект должен оцениваться в отдельности, поскольку данные, полученные в результате исследования одного пробиотика, не могут быть экстраполированы на другой штамм. Недостаток доказательств в отношении эффективности некоторых пробиотических штаммов не означает отказ от дальнейших исследований и возможности их успешного применения в дальнейшем [28].

В 2005 г. R. Shamir и соавт. продемонстрировали снижение продолжительности острого гастроэнтерита с $1,96 \pm 1,24$ до $1,43 \pm 0,71$ дня ($p=0,017$) при добавлении 109 КОЕ клеток *S. thermophilus*, *B. lactis*, *L. acidophilus*, 10 мг цинка и 0,3 г фруктоолигосахаридов в сутки [29]. Также несколько исследований показали эффективность *L. rhamnosus* GG в отношении уменьшения продолжительности острой вирусной диареи и длительности госпитализации детей [30, 31]. А. Guarino и соавт. также продемонстрировали значительное снижение частоты выделения ротавируса после назначения пробиотиков [32]. Результаты исследования с применением штамма *L. rhamnosus* GG (1010 КОЕ/250 мл) вместе с регидратирующими растворами с участием 287 детей с острой диареей показали значительное уменьшение длительности диареи

приблизительно на 10% (средняя продолжительность 123 ч в группе плацебо по сравнению с 110 ч в экспериментальной группе) с улучшением ответа в ротавирусной группе [33].

В соответствии с рекомендациями экспертов Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии по про- и пребиотикам (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2014; ESPGHAN) [34] в настоящее время только два штамма могут быть рекомендованы для лечения острой диареи у детей: *L. rhamnosus* GG и *S. boulardii* (табл.2).

Одним из самых крупных метаанализов, оценивающих эффективность применения пробиотиков в терапии диареи, является Кохрановский обзор 2010, 2013 г. [35, 36], согласно которому к пробиотикам с высоким позитивным уровнем рекомендаций

при инфекционных диареях, в том числе и антибиотико-ассоциированным диареям, относится *L. rhamnosus* GG. Действительно, *L. rhamnosus* GG в настоящее время один из наиболее детально исследованных в мире штаммов лактобактерий (более 400 публикаций, 15 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых экспериментов), что совершенно естественно вызывает повышенный интерес и доверие к нему клиницистов [37].

Пробиотические бактерии *L. reuteri* DSM 17 938 также включены в перечень рекомендуемых штаммов, но степень доказательности еще недостаточно высока и требует проведения дополнительных исследований. Несмотря на положительные результаты предварительных экспериментов, столь же низкая доказательная база получена при исследовании пробиотического штамма *L. acidophilus* LB.

Таблица 2. Пробиотики для лечения острого гастроэнтерита

Пробиотики для лечения ОГ			
Пробиотики с положительными рекомендациями	Качество доказательств	Сила рекомендаций	Доза
<i>Lactobacillus</i> GG	Низкое	Сильная	> 1010 КОЕ в день (как правило, 5–7 дней)
<i>S. boulardii</i>	Низкое	Сильная	250-750 мг/сут (обычно 5–7 дней)
<i>L. reuteri</i> DSM 17 938	Очень низкое	Слабая	От 108 до 4·108 (обычно 5–7 дней)
<i>L. acidophilus</i> LB (инактивированные нагреванием)	Очень низкое	Слабая	Мин. 5 доз по 1010 КОЕ> 48 ч; макс. 9 доз 1010 КОЕ в течение 4,5 дней
Пробиотики с отрицательными рекомендациями	Качество доказательств	Сила рекомендаций	Причина
<i>E. faecium</i> (SP68 деформации)	Низкое	Сильная	Вопросы безопасности (возможность получения ванкомицинорезистентных генов)
Пробиотики с недостаточностью доказательств для выяснения рекомендации			Качество доказательств
<u>Отсутствие данных</u> <i>B. lactis</i> BB12			Неприменимо
Методологические проблемы <i>E. coli</i> Nissle 1917			Очень низкое
<u>Отсутствует спецификация по штаммам</u> <i>L. acidophilus</i> <i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> <i>L. acidophilus</i> , <i>B. infantis</i>			Очень низкое Очень низкое Очень низкое
<u>Доступно только одно РКИ</u> <i>Bacillus clausii</i> (штаммы O/C84, N/R84, T84, SIN84) <i>B. lactis</i> BB12 и <i>S. thermophilus</i> TH4 <i>L. acidophilus rhamnosus</i> 573L/1, 573L/2, 573L/3 <i>L. helveticus</i> r0052 и <i>L. rhamnosus</i> R0011 <i>L. paracasei</i> штамм ST11 <i>L. delbrueckii</i> var <i>bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>B. bifidum</i> (штаммы LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503 и LMG 17500)			Очень низкое Очень низкое Умеренное Очень низкое Умеренное Очень низкое
<u>Только одно РКИ доступно, нет идентификации штамма</u> <i>B. mesentericus</i> , <i>C. butyricum</i> <i>E. faecalis</i> <i>L. acidophilus</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>S. thermophilus</i> <i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. longum</i> и <i>S. boulardii</i>			Очень низкое Очень низкое Умеренное

Примечание. РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

В Российской Федерации, согласно приказам Министерства здравоохранения № 869н от 08.11.2012 г. «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при острых кишечных инфекциях и пищевых отравлениях легкой степени тяжести», № 799н от 09.11.2012 г. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гастроэнтеритах вирусной этиологии тяжелой степени тяжести» и № 1265н от 20.12.2012 г. «Об утверждении стандарта первичной медикосанитарной помощи детям при диарее и гастроэнтерите предположительно инфекционной этиологии средней степени тяжести» при лечении гастроэнтеритов инфекционной этиологии рекомендовано, наряду с регидратационной терапией, назначение пробиотических препаратов, содержащих следующие штаммы, подтвердившие свою эффективность и безопасность: *B. bifidum*, *L. acidophilus*, *S. boulardii*, *B. longum* и *E. faecium*.

В клиническом исследовании, проведенном отечественными учеными, доказана эффективность применения при острых гастроэнтеритах у детей раннего возраста пробиотиков, содержащих комбинацию штаммов *B. lactis* BB12 и *S. thermophilus* [38]. У 65 больных, находящихся под наблюдением, отмечали достоверно более быстрое и стойкое купирование экзикоза, диарейного синдрома и снижение сроков пребывания в стационаре. Пробиотический препарат, содержащий штаммы *E. faecium* SF68 и *B. longum* BB46, также демонстрировал эффективность в лечении острой диареи у детей при исследовании в группе 104 пациентов в возрасте от 1 мес до 9 лет [4]. Диарея прекращалась значительно раньше в группе, получавшей комбинацию указанных штаммов. Международное руководство по пробиотикам и пребиотикам, опубликованное Всемирной гастроэнтерологической организацией (World Gastroenterology Organisation, WGO) в 2011 г., подтвердило эффективность применения вышеупомянутых пробиотиков при лечении острой диареи у детей с высоким уровнем доказательности 2b, что позволяет включать их в рекомендации по лечению [39].

Степень доказательности рекомендаций для лечения острой инфекционной диареи представлена двумя группами:

1a — *L. rhamnosus* GG и *S. boulardii*;

2b — *E. faecium* SF68 и *B. longum* BB46; 2b — *B. lactis* BB12 и *S. thermophilus* TH4.

Пробиотики успешно применяют в тактике ведения детей с антибиотико-ассоциированными диареями и *C. difficile*-инфекцией. Так, в 22 исследованиях показан положительный эффект от назначения пробиотиков при указанных состояниях. Согласно метаанализу, проведенному Н. Szajeweska и соавт. в 2006 г., пробиотики значительно снижали риск антибиотико-ассоциированной диареи у детей [40]. Анализ подгрупп детей, которым пробиотики на-

значали с профилактической целью, показал снижение риска диареи в основном на фоне применения *L. rhamnosus* GG (95% ДИ 0,15–0,6), *S. boulardii* (95% ДИ 0,07–0,6) или *B. lactis* и *S. thermophilus* (95% ДИ 0,3–0,95). Эти данные указывают на то, что у одного из 7 пациентов с диареей на фоне антибактериальной терапии ее профилактика окажется эффективной в случае назначения любого из этих пробиотиков.

В 16 исследованиях, доказывающих эффективность применения пробиотиков для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи, представлены наблюдения за 3432 детьми в возрасте от 2 нед до 17 лет, получавшими антимикробные препараты совместно с пробиотиками *Lactobacillus* sp., *Bifidobacterium* sp., *Saccharomyces boulardii*. Показано, что *L. rhamnosus* и *S. boulardii* в высоких дозах от 5 до 40 млрд КОЕ предотвращают развитие диареи в результате восстановления кишечной микрофлоры [41].

Метаанализ, проведенный L.V. McFarland, включал 21 рандомизированное клиническое исследование по профилактике *C. difficile*-инфекции с исследованием эффективности четырех пробиотиков [42]. В работе отмечено, что только два из четырех пробиотиков — *S. boulardii* и *L. rhamnosus* GG — имели достаточное количество испытаний для оценки профилактики *C. difficile*-инфекции, но ни по одному из них результаты не были статистически значимыми. По мнению автора, необходимо продолжить исследование по профилактике рецидивов *C. difficile*-инфекции, поскольку данную комбинацию пробиотических штаммов и противоклостридиальных антимикробных препаратов вполне можно считать эффективной для предотвращения рецидивов инфекции [42].

В Индии проведено рандомизированное клиническое исследование влияния *Lactobacillus* при персистирующих диареях у детей на фоне безлактозной диеты; отмечено более чем в 2 раза снижение длительности и частоты диареи у детей, получавших *L. rhamnosus* GG [43]. Также установлено, что *L. rhamnosus* GG обладают высокой эффективностью при лечении пациентов с *C. difficile*-инфекцией. [43, 44]. Эффективность *S. boulardii* доказана в нескольких рандомизированных клинических исследованиях для профилактики диареи, вызванной *C. difficile* [44]. Степень рекомендаций для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи: 1a — *S. boulardii*; 1b — LGG; 1b — *B. lactis* BB12 и *S. thermophilus* TH4.

При лечении гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *H. pylori*, используют международные рекомендации (Маастрихт IV) и Российские рекомендации по лечению инфекции *H. pylori*, основанные на результатах отечественных и зарубежных исследований. При этом предусматривают назначение пробиотиков на фоне стандартной эрадикационной терапии [45]. Степень доказательности рекомендаций

для эрадикации *H. pylori* в качестве адьювантной терапии на фоне стандартной схемы лечения составляет: 1b — *L. casei*, *B. longum* BB46 и *E. faecium* SF68, *S. thermophilus* и *L. bulgaricus*, *S. boulardii*, *L. reuteri*.

Применение пробиотиков при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта основано на данных метаанализа 19 рандомизированных клинических исследований. Результаты метаанализа, включавшего 1628 пациентов с синдромом раздраженного кишечника, подтвердили эффективность приема пробиотиков при этом заболевании. Однако, учитывая разнообразие применявшихся пробиотиков, не представляется возможным сделать выводы о том, какие именно штаммы наиболее эффективны [46]. Для облегчения симптомов различной степени тяжести могут быть рекомендованы следующие сочетания пробиотиков:

- при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта: 1a — LGG; 1b — *L. reuteri*;
- при синдроме раздраженного кишечника: 2a — *B. lactis* BB12 и *S. thermophilus* TH4.

Доказано, что применение пробиотиков при некротическом энтероколите значительно снижает риск развития его тяжелых форм и летального исхода. Степень рекомендаций для профилактики некротического энтероколита у новорожденных составляет: 1b — *B. bifidum*, *B. infantis* и *L. acidophilus*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *S. thermophilus* TH4; 2b — *L. reuteri*, что позволяет их использовать в неонатологии [47–51].

Пробиотики назначают также при различных аллергических заболеваниях и рецидивирующих инфекциях респираторного тракта, однако с позиции доказательной медицины их эффективность все еще научно не обоснована.

В целом, согласно международной системе безопасности микроорганизмов (Generally Recognized As Safe; GRAS), пробиотики признаны полностью безопасными, поскольку они достаточно хорошо переносятся человеческим организмом. Безопасным штаммом, имеющим статус GRAS, признаны бифидобактерии *B. lactis* BB12, они одобрены к применению Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), а также Датским агентством медицинских препаратов как натуральный продукт. Клетки стрептококков *S. thermophilus* TH4 также признаны FDA безопасным штаммом с присвоением статуса GRAS.

Под безопасностью в данном случае подразумевают:

- отсутствие патогенных свойств;
- фенотипическую и генотипическую стабильность;
- отсутствие плазмид для передачи генов антибиотикорезистентности другим микроорганизмам кишечника;
- отсутствие возможности повреждать и преодолевать слизистую оболочку, нарушая барьерные свойства кишечника;

- временный характер колонизации слизистой оболочки кишечника с сохранением способности к самоэлиминации.

Последний аспект исследовали при обнаружении в желудочно-кишечном тракте пробиотических микроорганизмов, входящих в состав препаратов, после завершения их приема. Длительность персистенции в кишечнике пробиотических бактерий составляла от 2 до 7 сут [52].

Таким образом, основной целью воздействия пробиотиков является не колонизация ими кишечника пациентов, а выполнение необходимых функций с последующей самоэлиминацией. Однако в крайне редких случаях и в первую очередь у иммунокомпрометированных пациентов описаны случаи бактериемии и сепсиса, вызванные пробиотическими бактериями [53, 54]. Показано, что риск возникновения бактериемии при приеме лактобактерий составляет менее 1 случая на 1 млн [53]. Частота развития фунгемии в результате использования пробиотических дрожжевых грибов *S. boulardii* еще более низкая — 1 случай на 5,6 млн [54]. В единичных работах встречаются сообщения о развитии сепсиса, эндокардита и абсцесса печени, ассоциированных с лактобактериями при приеме *L. rhamnosus* GG, что объясняется иммуносупрессивным состоянием пациентов [55]. Кроме того, к группе риска относят больных детей со злокачественными новообразованиями, получающих глюкокортикостероиды, лучевую и химиотерапию. Дети, находящиеся в отделениях реанимации и получающие массивную антибиотикотерапию, также имеют противопоказания к назначению лакто- и сахаромитетосодержащих пробиотиков в связи с риском транслокации пробиотических штаммов. В научном издании университета Калифорнии Berkeley Wellness за 2014 г. содержатся предупреждения об опасности использования пробиотиков во время беременности, при иммунодефицитах, там же высказано мнение о недопустимости их назначения недоношенным детям [56].

Сообщение даже о редких случаях подобных осложнений подчеркивает необходимость осторожного применения пробиотиков у детей с иммунодефицитными состояниями, синдромом системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome; SIRS), аутоиммунными заболеваниями, а также на фоне приема глюкокортикостероидов. В случае повышения риска развития осложнений возможно назначение препаратов из инактивированных пробиотических бактерий, их отдельных активных компонентов или клеточных метаболитов.

В редких случаях при применении пробиотиков у детей возникают преходящие побочные явления в виде аллергических реакций. Наиболее часто повышенную чувствительность и индивидуальную непереносимость отмечают при приеме жидких и комбинированных форм пробиотиков, включающих помимо

клеток пробиотических бактерий, пребиотики, витамины, минеральные и прочие добавки.

Таким образом, к противопоказаниям по назначению пробиотиков, согласно инструкциям по их применению, относят их непереносимость или аллергические реакции на отдельные компоненты этих препаратов. К побочным эффектам таких лактозосодержащих пробиотиков, как, например, бифидумбактерин форте и пробифор, можно отнести обострение вторичной лактазной недостаточности.

При назначении пробиотиков необходимо учитывать, что не все пробиотические штаммы бактерий допустимо использовать для коррекции микробиоты детей, в аннотациях к препаратам даны подробные указания по применению пробиотических штаммов в соответствии с возрастом ребенка. Существует опасение, связанное с небезопасным введением пробиотических штаммов пациентам с высоким риском возникновения инфекции, особенно новорожденным, недоношенным и иммунокомпрометированным детям с фоновыми заболеваниями [57–60].

Противопоказанием к назначению некоторых пробиотиков, например, *S. boulardii*, является наличие у больных тяжелой инфекции и установка центрального катетера в подключичную вену (*v. subclavia*) в связи с риском развития микотической инфекции (фунгемии) в висцеральной и генерализованной формах.

В исследованиях последних лет появились доказательства повышенного риска летального исхода при назначении пробиотиков для профилактики инфекционных осложнений у больных с тяжелыми формами панкреатита [61]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при назначении пациентам с тяжелым панкреатитом полипробиотического препарата, включающего *L. casei*, *L. salivarius*, *L. lactis*, *B. bifidum* и *B. lactis*, показано значительное повышение летальных случаев и случаев развития ишемии кишечника в группах больных, получавших пробиотики (24 против 9, $p=0,01$ и 9 про-

тив 0, $p=0004$ соответственно). Сделан вывод о том, что при остром панкреатите применение указанного выше набора пробиотиков нецелесообразно и опасно в связи с развитием тяжелых осложнений [62]. При этом следует подчеркнуть, что ни в зарубежных, ни в отечественных источниках литературы нет сообщений о возникновении ассоциированного с бифидобактериями сепсиса, что свидетельствует о неспособности проявления патогенных свойств бактериями данного рода [63, 64].

Таким образом, несмотря на многочисленность существующих в настоящее время пробиотических штаммов, являющихся представителями нормальной микробиоты, и разработанных на их основе пробиотических препаратов, проблема их правильного назначения для профилактики и лечения заболеваний различного генеза сохраняет свою актуальность из-за низкой доказательной базы их применения в связи с небольшим числом официально проведенных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. В каждом конкретном случае заболевания, где требуется провести коррекцию состава микробиоценоза, рекомендуется назначение пробиотических препаратов, однако только тех, эффективность и безопасность которых доказана на основании результатов, полученных в рандомизированных клинических исследованиях с учетом данных метаанализа бактериальных культур, входящих в состав препаратов.

При назначении пробиотиков необходимо учитывать результаты научных и клинических исследований, проведенных с позиций доказательной медицины, в процессе которых получены убедительные данные об эффективности выбранных для лечения штаммов пробиотических бактерий при строго определенных заболеваниях как инфекционной, так и неинфекционной природы. Особо следует подчеркнуть, что использование пробиотиков в детском возрасте необходимо проводить с учетом надлежащих доз и соответствующих режимов приема препаратов.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. Collins C.D., Purohit S., Podolsky R.H. et al. The application of genomic and proteomic technologies in predictive, preventive and personalized medicine. *Vascul Pharmacol* 2006; 45: 5: 258–267.
2. Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В. Анализ профилактического и лечебного действия пробиотических препаратов с позиций новых научных технологий. *Журн микробиол* 2015; 2: 90–104. (Bondarenko V.M., Rybalchenko O.V. Analysis of prophylactic and therapeutic action of probiotic preparations from the standpoint of new scientific technologies. *Zh Mikrobiol* 2015; 2: 90–104.)
3. Lederberg J. Infectious history. *Science* 2000; 444: 287–293.
4. Бондаренко В.М. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике различных форм пробиотических препаратов. *Фарматека* 2012; 13: 77–87. (Bondarenko V.M. The rationale and tactics of destination in medical practice of different forms of probiotic preparations. *Farmateka* 2012; 13: 77–87).
5. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480–484.
6. Nielsen D.S., Moller P.L., Rosenfeldt V. et al. Case study of the distribution of mucosa-associated Bifidobacterium species, Lactobacillus species, and other lactic acid bacteria in the human colon. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 12: 7545–7548.
7. Парфенов А.И., Бондаренко В.М. Что нам дал вековой опыт познания симбиотной кишечной микрофлоры. *Тер архив* 2012; 2: 5–10. (Parfenov A.I., Bondarenko V.M. That gave us a century of experience of knowledge of symbiotic intestinal microflora. *Ter arkhiv* 2012; 2: 5–10).
8. Рыбальченко О.В. Электронно-микроскопическое исследование межклеточных взаимодействий микро-

- организмов при антагонистическом характере взаимоотношений. Микробиология 2006; 75: 4: 550–555. (Rybalchenko O.V. Electron microscopic study of intercellular interactions of microorganisms with antagonistic nature of the relationship. Mikrobiologiya 2006; 75: 4: 550–555.)
9. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л. Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атерогенеза. Рос кардиол журн 2010; 2: 92–96. (Likhoded V.G., Bondarenko V.M., Gintsburg A.L. Exogenous and endogenous factors in the pathogenesis of atherosclerosis. Receptor theory of atherogenesis. Ros kardiol zhurn 2010; 2: 92–96.)
 10. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. Е.И. Ткаченко, А.Н. Суворова. СПб.: СпецЛит 2007; 238. (Intestinal dysbiosis. Guidance on diagnostics and treatment. E.I. Tkachenko, A.N. Suvorov (eds). SPb.: Spetslit, 2007; 238.)
 11. Шендеров Б.А. Роль персонального функционального питания в современных программах медицины антистарения. Вестн восстанов мед 2009; 3: 9–17. (Shenderov B.A. functional Role of personal power in the contemporary medicine the anti-aging. Vestn vosstanov med 2009; 3: 9–17.)
 12. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М., Добрица В.П. Атлас ультраструктуры микробиоты кишечника человека. Изд-во СПб. ИИЦ ВМА 2008; 102. (Rybalchenko O.V., Bondarenko V.M., Dobrica V.P. Atlas of the ultrastructure of the microbiota of the human intestine. Publishing house of SPb. IRC. VMA, 2008; 102.)
 13. Чернин В.В., Бондаренко В.М., Червинец В.М., Базлов С.Н. Дисбактериоз мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны. М: МИА 2011; 144. (Chernin V.V., Bondarenko V.M., Chervinec V.M., Bazlov S.N. Dysbacteriosis of mucosal microflora esophago-gastroduodenal zone. M: MIA 2011; 144.)
 14. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Распознавание комменсальной микрофлоры образцопознающими рецепторами в физиологии и патологии человека. Журн микробиол 2012; 3: 82–89. (Bondarenko V.M., Likhoded V.G. Recognition of commensal microflora by pattern recognition receptors in human physiology and pathology. Zhurn mikrobiol 2012; 3: 82–89.)
 15. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. Consilium Medicum Гастроэнтерология 2006; 8: 2. (Ardatskaya M.D., Minushkin O.N. Modern principles of diagnosis and pharmacological correction. Consilium Medicum Gastroenterologiya 2006; 8: 2.)
 16. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинично-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей М.: ГЭОТАР–Медиа 2007; 304. (Bondarenko V.M., Matsulevitch T.V. Dysbacteriosis of the intestine as clinical and laboratory syndrome: the state of the art. The guide for physicians. M.: GEOTAR–Media, 2007; 304.)
 17. FAO/WHO. Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002; <http://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf>
 18. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 38: 365–374.
 19. Borchers A.T. Probiotics and immunity. J Gastroenterol 2009; 4: 26–46.
 20. Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A. et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. Inflamm Bowel Dis 2009; 15: 2: 301–312.
 21. Resta-Lenert S., Barrett K.E. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection. Gut 2003; 52: 7: 988–997.
 22. Ouwehand A., Isolauri E., Salminen S. The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood. Eur J Nutr 2002; 41: 1: 132–137.
 23. Duany R.K., Rajput Y.S., Batish V.K., Grover S. Assessing the adhesion of putative indigenous probiotic lactobacilli to human colonic epithelial cells. Indian J Med Res 2011; 134: 5: 664–671.
 24. Yan F., Polk D.B. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. J Biol Chem 2002; 277: 50959–50965.
 25. Braat H., Van Den B.J., Van Tol E. et al. Lactobacillus rhamnosus induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function. Am J Clin Nutr 2004; 80: 1618–1625.
 26. Fang H., Elina T., Heikki A. et al. Modulation of humoral immune response through probiotic intake. Immunol Med Microbiol 2000; 29: 47–52.
 27. Szajewska H., Setty M., Mrukowicz J., Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42: 454–475.
 28. Szajewska H., Karas J. Acute gastroenteritis. The COMMENT working group on acute diarrhea: Where are we now and where are we going? J Clin Gastroenterol 2014; 48: Suppl 1: S32–33.
 29. Shamir R., Makhoul I.R., Etzioni A. et al. Evaluation of a diet containing probiotics and zinc for the treatment of mild diarrheal illness in children younger than one year of age. J Am Coll Nutr 2005; 24: 370–375.
 30. Isolauri E., Juntunen M., Rautanen T. et al. A human Lactobacillus strain (Lactobacillus casei sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. Pediatrics 1991; 88: 90–97.
 31. Shornikova A.V., Isolauri E., Burkanova L. et al. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and Lactobacillus GG for treatment of acute diarrhea. Acta Paediatr 1997; 86: 460–465.
 32. Guarino A., Canani R.B., Spagnuolo M.I. et al. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 25: 516–519.
 33. Guandalini S., Pensabene L., Zikri M.A. et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30: 54–60.
 34. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al. ESPGHAN/European Pediatric Infectious Disease evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe, update 2014. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 59: 1: 132–152.
 35. Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev 2011; 11: CD004827.
 36. Applegate J.A., Christa L.F.W., Ramya A., Robert E.B. Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children. BMC Public Health 2013; 13: Suppl 3: S16.
 37. Применение пробиотиков при острых гастроэнтеритах. Consilium medicum Педиатрия 2014; 4: 53–58. (The use of probiotics in acute gastroenteritis. Consilium medicum PEDIATRIA 2014; 4: 53–58.)
 38. Мазанкова Л.Н., Яковлева Г.Ю., Ардатская М.Д. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста: обоснование пробиотической терапии. Дет инф 2011; 2: 52–56. (Mazankova L.N., Yakovleva G.Y., Ardatskaya M.D. Rotavirus infection in infants: rationale of probiotic therapy. Det inf 2011; 2: 52–56.)
 39. WGO. Probiotics and Prebiotics. World Gastroenterology Organization, 2011; http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012%20Probiotics_NEW%20FINAL_sp.pdf.
 40. Szajewska H., Ruszczyński M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a me-

- ta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006; 149: 367–372.
41. Johnston B.C., Supina A.L., Ospina M. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD004827.
 42. Lynne V. McFarland. Probiotics for the Primary and Secondary Prevention of *C. difficile* Infections: A Meta-analysis and Systematic Review. *Antibiotics* 2015; 4: 160–178.
 43. Saavedra J. Probiotics and infectious diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: Suppl 1: 16–18.
 44. Surawicz C.M. Probiotics, antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* diarrhea in humans. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 775–783.
 45. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus report. *Gut* 2012; 61: 646–664.
 46. Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J. et al. The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: a systemic review. *Gut* 2008; 64: 654–667.
 47. Bin-Nun A., Bromiker R., Wilschanski M. et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005; 147: 192–196.
 48. Lin H.C., Su B.H., Chen A.C. et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005; 115: 1–4.
 49. Wolvers D., Antoine J., Myllyluoma E. et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. *J Nutr* 2010; 140: 698–712.
 50. Alfaleh K., Anabrees J., Bassler D. et al. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *Neonatology* 2010; 97: 93–99.
 51. Hunter C., Mary A., Peter G. et al. Effect of routine probiotic, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, use on rates of necrotizing enterocolitis in neonates with birthweight 1000 grams: a sequential analysis. *BMC Pediatr* 2012; 12: 142.
 52. Mercenier A., Pavan S., Pot B. Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 2: 175–191.
 53. Borriello S.P., Hammes W.P., Holzapfel W. et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 775–780.
 54. Karpa K.D. Probiotics for *Clostridium difficile* diarrhea: putting it into perspective. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1284–1287.
 55. Snyderman D.R. The safety of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008; 46: Suppl 2: 104–111.
 56. Probiotics Pros and Cons. BERKELEY WELLNESS, 2014; <http://www.berkeleywellness.com/article/probiotics...and-cons>.
 57. Kunz A.N., Noel J.M., Fairchok M.P. Two cases of *Lactobacillus* bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 4: 457–458.
 58. Soleman N., Laferl H., Kneifel W. et al. How safe is safe? A case of *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* endocarditis and discussion of the safety of lactic acid bacteria. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 10: 759–762.
 59. Salminen M.K., Tynkkynen S., Rautelin H. et al. *Lactobacillus* bacteremia during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 10: 1155–1160.
 60. Liong M.T. Safety of probiotics: translocation and infection. *Nutr Rev* 2008; 66: 4: 192–202.
 61. Besselink M.G., van Santvoort H.C., Buskens E. et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651–659.
 62. Gou S., Yang Z., Liu T., Wu H., Wang C. Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014; 18: 2: R57.
 63. Boyle R.J., Robins-Browne R.M., Tang M.L. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1256–1264.
 64. Marteau P., Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics an overview on pharmacokinetics, mechanisms of action and side effects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 5: 725–740.

Поступила 09.11.15

Долгосрочное влияние недоношенности на постнеонатальное становление нейрогормональной регуляции

М.И. Зиборова, Е.С. Кешишян, Е.С. Сахарова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Long-term impact of prematurity on postnatal neurohormonal regulation

M.I. Ziborova, E.S. Keshishian, E.S. Sakharova

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Рассмотрены психофизиологические и нейроэндокринные отличия, свойственные недоношенным детям как результат отдаленных последствий перинатального периода. Основное внимание уделено эффектам гипоталамо-гипофизарно-адреналовой «стресс-системы», перепрограммирование работы которой происходит во время осложненной беременности, в родах и постнатально под действием болевого стресса от медицинских манипуляций. Крайне сенситивный ко всем этим воздействиям, мозг недоношенного малыша развивается в условиях активации стресс-системы и приобретает несколько отличные функциональные свойства, помимо самостоятельных нейроанатомических отличий вследствие преждевременных родов. Изменение нейрогормональных паттернов, выявленное у родившихся глубоко недоношенными детей в детском и подростковом возрасте, затрагивает регуляцию психических процессов, поведения, метаболизм и циркадные ритмы (регуляция сна и бодрствования), которые отличаются от таковых у родившихся доношенных сверстников. Эти наблюдения позволяют рассматривать трудности обучения, поведения и более низкие когнитивные оценки у нормативно развивающихся глубоко недоношенных детей в комплексе гормональной дисрегуляции.

Ключевые слова: глубоко недоношенные дети, поведение, развитие, мозг, память, кортизол, боль, стресс, гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система, гормональная дисрегуляция, структура сна.

This article considers the psychophysiological and neuroendocrine differences characteristic of premature children, which are as a result of long-term perinatal consequences. Particular emphasis is laid on the effects of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress system, the performance of which is reprogrammed during complicated pregnancy, labor, and postnatal period under pain stress due to medical manipulations. Being extremely sensitive to all these exposures, the brain of a premature infant develops during activation of the stress system and takes on a few distinctive properties in addition to independent neuroanatomical distinctions due to premature birth. The altered neurohormonal patterns revealed in very prematurely born children and adolescents involve the regulation of mental processes, behavior, metabolism, and circadian rhythms (sleep-wake regulation), which differ from those in their maturely born peers. These cases allow learning and behavior problems and lower cognitive estimates to be considered in normally developing children born extremely prematurely who have also hormonal dysregulation.

Key words: extremely premature infants, behavior, development, brain, memory, cortisol, pain, stress, hypothalamic-pituitary-adrenocortical system, hormonal dysregulation, sleep pattern.

В настоящее время накоплен внушительный объем исследований, посвященных отличиям и специфике здоровья, развития, поведения преждевременно рожденных детей в различные возрастные сроки — от неонатального до взрослого периода жизни. Тот факт, что глубоко и особенно экстремально недоношенные дети, рожденные с массой менее 1500 и 1000 г соответственно, имеют повышенный в сравнении с детской популяцией риск отставания в развитии, учебе, чаще страдают расстройствами поведения в широком спектре (от симптомов гиперактивно-антисоциального поведения до аутистических расстройств), на се-

годня имеет доказанный психофизиологический субстрат.

Идея исследований в рамках психонейроэндокринного подхода заключается в присущих недоношенным детям эндокринных и иммунных различиях, реализующихся в изменении фонового гормонального уровня и его динамики в результате скорректированной перинатальным периодом нейроэндокринной перестройки. Интегрируя эти данные с известными на сегодня анатомо-функциональными особенностями церебральной архитектоники у недоношенных детей, мы можем лучше понять и учесть в консультативной практике те объективные предпосылки, которые определяют актуальные возможности, потребности и ограничения у данной группы детей.

Предвосхищая обзор научных данных, следует отметить широкий круг исследовательского поиска: часть работ посвящена анатомии мозга, другая — эндокринным особенностям. Во многих публикациях всесторонне оценены когнитивные возможности ребенка в совокупности с невроло-

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:27–31

Адрес для корреспонденции: Зиборова Мария Игоревна — аспирант Центра коррекции развития детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., руководитель того же Центра
Сахарова Елена Станиславовна — к.м.н., врач-педиатр того же Центра
125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

гическим здоровьем, поведением, нейропсихологическими параметрами, социальным взаимодействием и успешностью, психологическим статусом (благополучием, самооценкой, качеством жизни) и т.д. Однако наибольшую клиническую ценность и практическую значимость закономерно представляют междисциплинарные работы, объединяющие медико-биологические и социально-психологические аспекты здоровья и благополучия недоношенных детей. Именно эту цель мы преследовали, посвящая проблеме глубокой недоношенности серию статей (о роли педиатрического наблюдения за недоношенными детьми; их когнитивном развитии и успеваемости в дошкольном и младшем школьном периоде; особенностях психологического статуса семей, имеющих таких детей), отражающих те каждодневные, насущные ситуации и реалии, из которых складывается жизнь семьи. Можно надеяться, что новейшие научные открытия и практический опыт зарубежных и отечественных центров и клиник, задействованных в работе с семьями недоношенных детей, могут способствовать просвещению и гуманизации педиатрической практики и социально-педагогической сферы.

На протяжении ряда лет внимание фундаментальных исследований в области перинатальной эндокринологии привлекает функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у родившихся глубококондоношенными детей как в раннем, так и в отсроченном периоде. Предполагается совокупное перинатальное влияние на всех этапах [1–3]:

- пренатально — стрессогенных факторов, в частности, сопутствующих преждевременным родам;
- интранатально — гормонально-опосредованного стресса рождения для функционально незрелого плода;
- постнатально — многочисленных неонатологических манипуляций (инъекции, зонды, интубация и т.д.).

Все указанные влияния приходятся на сенситивный период стремительного развития мозга [4] и программирования нейрогуморальной системы стресса с изменением ее физиологических паттернов [3]. Эти долгосрочные влияния на функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси проявляются изменением базального, циркадного и индуцированного режимов секреции кортизола и альфа-амилазы, являющихся маркерами стресса. В литературе приведены разноречивые данные о базальном уровне кортизола.

Бразильское исследование родившихся недоношенными детей (30 человек в возрасте 6–10 лет) выявило более высокий базальный уровень кортизола (утром перед пробуждением), его «сглаженный» (уплощенный) секреторный ответ после пробуждения и повышенную секрецию в результате стрессогенного воздействия в сравнении с доношенными

сверстниками [5]. Причем эти изменения были более выражены у девочек. Авторы также исследовали эмоциональный и когнитивный профиль детей, выявив проблемы эмоционального характера и снижение внимания, что также, по их мнению, отражает изменение «калибровки» гормональной оси.

В другом исследовании с оценкой стресс-гормонального профиля у 129 детей в возрасте 7 лет, родившихся глубококондоношенными, авторы констатировали снижение уровня кортизола у детей, испытавших более интенсивный неонатальный болевой стресс от медицинских манипуляций (neonatal procedural pain-related stress), как результат «истощения» симпатико-адреналовой оси, что было характернее для мальчиков [6]. Кроме того, авторы обнаружили связь между измененным профилем секреции кортизола и проблемами с вниманием и мышлением в условиях когнитивной (учебной) нагрузки как модели стресса. Таким образом, измененные секреторные гормональные паттерны способны влиять на эффективность внимания, мышления и, как следствие, обучения.

В работе [3] показана связь иммунного и гормонального статуса условно здоровых родившихся глубококондоношенными детей в возрасте 7 лет (82 ребенка против 45 в контроле). Оказалось, что неонатальный болевой стресс служит провоспалительным стимулом, опосредуемым активацией генов длительного иммунноклеточного ответа. Чем больше инъекций получил новорожденный, тем ниже был уровень кортизола в волосах как интегральный показатель эндогенной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой стресс-системы, что подтверждает длительный программирующий эффект (импринтинг) относительно функции стресс-системы у глубококондоношенных детей, значительно чаще у мальчиков. У них была выявлена генетическая предрасположенность к развитию провоспалительного ответа за счет повышенной секреции провоспалительных цитокинов, программируемой минорным аллелем промотора гена-регулятора иммунновоспалительных реакций NFKBIA. Эти находки послужили первым доказательством того, что отсроченные связи между ранним болевым стрессом и гормональным кортизоловым ответом могут быть регулируемыми генетически, обнаруживая стресс-воспалительные механизмы программирования работы гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у глубококондоношенных мальчиков.

Взаимосвязь болевого стресса и интернализирующего (аутистического) поведения у 7-летних детей, родившихся глубококондоношенными, была показана в работе [7]: использование морфина для анальгезии неонатологических процедур (инъекций, искусственной вентиляции легких—ИВЛ) уменьшало сенсорный болевой поток, однако не препятствовало последующему формированию аутистических черт поведения в возрасте 1,5 лет и позднее, в 7,5 лет.

Сопоставление выраженности интернализирующего поведения в группе детей, которым проводилась ИВЛ и морфиновая аналгезия¹ в сравнении с детьми без ИВЛ и аналгезии показало более существенные поведенческие отклонения именно в первой группе (!), что подтверждает теорию программирующего негативного воздействия стресса и относительную эффективность мер коррекции, в частности обезбоживания, для отсроченных влияний.

В обзоре по болевым воздействиям в неонатологии [8] отмечают, что преждевременные роды сопровождает дисбаланс возбуждающих и тормозящих процессов: регулируемый на спинальном уровне ноцицептивный афферентный поток поступает в ЦНС, где специфические нейронные популяции очень подвержены действию возбуждающих сигналов, оксидативного стресса и воспаления. Обилие неонатального болевого стресса влияет на мозговые микроструктуры и программирует нефизиологические секреторные паттерны стресс-гормонов, с последующим риском нарушенного когнитивного, моторного развития и поведения у глубоконедоношенных детей (см. далее).

Таким образом, известные нейрокогнитивные эффекты кортизола в отношении произвольных функций² на сегодня активно исследуются у глубоконедоношенных детей, которые характеризуются существенными нейрогуморальными отличиями от доношенных сверстников в функционировании мозговых структур. В частности, на обучении и успеваемости сказывается снижение способности запоминать информацию в долгосрочной памяти из-за трудностей ее извлечения, несмотря на известный эффект стимуляции быстрой (рабочей, «операциональной») памяти [9]. Эти данные первично продемонстрированы на взрослых, однако получили полное подтверждение в исследовании рабочей памяти у детей на фоне стресса. Кортизолпосредованные эффекты в стрессогенной ситуации исследования у детей, наряду с активизацией рабочей памяти, заключались не только в ухудшении извлечения данных из памяти, но также и в снижении настроения. Учитывая патогенетическую роль гиперсекреции кортизола в развитии депрессивных, тревожных, посттравматических стрессовых расстройств и пограничных личностных нарушений [2, 9], можно предполагать совокупное психофизиологическое влияние вышеуказанных особенностей на поведение и эмо-

ционально-личностные особенности глубоконедоношенных детей: неустойчивый фон настроения, вспышки агрессии, трудности саморегуляции [10, 11]. Подтверждением как ранних неонатальных, так и отсроченных негативных влияний глюкокортикоидной терапии на нейropsychологические функции у детей и подростков послужил отказ от длительной терапии дексаметазоном, согласно неонатальным протоколам 1980–1990-х гг.: сравнение моторных навыков, интеллекта (IQ) и нейropsychологических параметров — концентрация внимания, зрительно-пространственная координация и даже распознавание эмоций, эмпатия (!) — у родившихся глубоконедоношенными детей в возрасте 14–17 лет показало худшие результаты относительно контрольной группы детей того же гестационного срока, не получавших дексаметазон; при этом большая часть девочек в контрольной группе нуждалась в специализированном обучении [12].

Преждевременные роды и перинатальная церебральная патология также нарушают онтогенез и функционирование структур мозга, что проявляется снижением когнитивных способностей. На протяжении ряда лет ведутся исследования анатомо-физиологических особенностей головного мозга у недоношенных детей, изучается их связь с когнитивными и эмоционально-поведенческими, а также функциональными/вегетативными характеристиками данной группы детей. Кроме того, в русле детской нейроэндокринологии хорошо известно положительное влияние тироксина (T_3) на созревание мозговых структур и соответственно психомоторное развитие глубоконедоношенных детей [13]. В частности, в сравнительных исследованиях глубоко недоношенных детей с доношенными сверстниками выявлены различия цитоархитектоники, волюметрических параметров (толщина, относительные и абсолютные объемы) церебральных структур, таких как:

- кора больших полушарий, в том числе снижение объема серого и белого вещества в сенсомоторной, премоторной, теменно-затылочной и фронтальноорбитальной областях, наиболее выраженное при внутрижелудочковых кровоизлияниях и задержке внутриутробного развития и в меньшей степени зависящее от срока гестации (!) [14];
- мозжечок и связанная с ним зрительно-моторная, пространственная координация, скомпрометированная у глубоконедоношенных детей [15, 16];
- истончение и структурная неоднородность мозолистого тела и риск нарушенного межполушарного взаимодействия [14];
- таламус, ответственный за сенсомоторную интеграцию. У глубоконедоношенных детей, помимо уменьшения кортикального объема в целом [17], выявлено существенное снижение таламо-кортикальных связей с затылочными, височными, лобными и теменными долями, в том числе с моторными областями [4, 18]; в совокупности

¹ Использование морфинной анестезии практикуется в целях гуманного подхода к уходу за детьми, в частности для аналгезии болезненных инвазивных манипуляций (инъекции, интубация и т.д.), в научно-практической программе «Pain in Child Health consortium» канадского проекта «Science helping children» <http://pediatric-pain.ca/>

² Син. регуляторные или исполнительные функции (англ. executive function); к ним относятся память, внимание и регуляция поведения, речь, сенсомоторная и зрительно-пространственная координации.

с неоднородностью (анизотропией) кортикоспинальных трактов и мозолистого тела как важнейших интегративных ассоциативных путей эти нейроимиджинговые находки служат морфологическим субстратом клинических наблюдений за глубоконедоношенными детьми в старшем дошкольном и школьном возрасте (менее развитые моторные навыки, координация, межполушарная и сенсомоторная интеграция) [19, 20].

В фокусе анатомо-функциональных исследований мозга глубоконедоношенных детей находится также лимбическая система и, в частности, гиппокамп, влияющий на обучение и память. S. Aanes и соавт. [21] с помощью магнитно-резонансной томографии (MPT) и шкалы памяти IQ-теста Векслера (WAIS-III), опираясь на MPT-данные о сниженном объеме гиппокампа у родившихся глубоконедоношенными подростками, дефиците рабочей памяти и в целом когнитивных способностей, провели исследование молодых людей в возрасте 19–20 лет. Авторы выявили снижение индексов памяти, в частности: а) зрительной и слуховой памяти в структуре так называемой иконической памяти (immediate memory), отвечающей за непосредственное запечатление информации; б) рабочей, отсроченной зрительной памяти и целостной структуры памяти (visual delayed and general memory delayed indices), без отличий отсроченной слуховой памяти и слухового распознавания. Эти функциональные различия сопровождались уменьшением (абсолютного и относительного) объема гиппокампа, которое коррелировало со сниженными индексами рабочей памяти и неонатальными параметрами (меньшая масса при рождении и более длительное пребывание в неонатальной реанимации). Таким образом, данные литературы о строении и функционировании мозга глубоконедоношенных детей находят отражение и подтверждение в нейроэндокринных психофизиологических влияниях.

С работой лимбической системы и гипоталамо-гипофизарной оси также связано изменение паттернов сна, характерное для глубоконедоношенных детей не только в раннем постнатальном периоде, но и позднее. N. Perkinson-Gloor и соавт. [11] обнаружили взаимосвязь нарушений структуры сна с эмоционально-поведенческими трудностями у 6–10-летних детей с глубокой недоношенностью в анамнезе, по данным опросников для родителей (Strengths and Difficulties Questionnaire, Children's Sleep Habits Questionnaire). У глубоконедоношенных детей в отличие от доношенных сверстников (58 vs 55 детей) чаще отмечались эмоционально-поведенческие и коммуникативные проблемы, симптомы гиперактивности/невнимательности, ночные пробуждения на фоне измененной структуры сна (с укороченной медленноволновой стадией, отвечающей за восстановление сил, и удлиненной 2-й фазой так называемых «сонных веретен», в которой повышен порог восприятия и вероятность

пробуждения), наряду с отклонениями в суточном ритме секреции кортизола (снижение в утреннее и вечернее время). Авторы сделали вывод: изменение поведения и эмоционально-коммуникативной сферы родившихся глубоконедоношенными детей в возрасте 6–10 лет отчасти объясняется недостаточностью восстановительного периода сна под влиянием измененного кортизолового паттерна, что также подтверждают исследования сна у доношенных детей [22–24]. Риск возникновения «порочного круга» стресс-системы с нарушением сна на фоне повышенной секреции кортизола и гиперактивации стресс-системы в результате недосыпания объясняет трудности поведения и обучения у детей, родившихся глубоконедоношенными, как следствие эндокринной дисрегуляции, которая стартует в сенситивном перинатальном периоде. Таким образом, трудности обучения, поведения и более низкие когнитивные оценки у нормативно развивающихся детей старше 6 лет глубоконедоношенностью в анамнезе в настоящее время рассматриваются в комплексе гормональной дисрегуляции [25].

Заключение

Подводя итоги, можно констатировать, что измененный стресс-гормональный профиль у родившихся глубоконедоношенными детей, наблюдаемый в дошкольном и школьном возрасте, отражает постнатальные нейроэндокринные импринты по аналогии с посттравматическим стрессовым расстройством, эффект которого продолжается спустя долгое время после прекращения стрессогенных влияний. В частности, разносторонние влияния кортизола на функционирование мозга, обмен веществ и физиологические процессы, иммунитет приобретают особый смысл применительно к глубоконедоношенным детям и долгосрочным эффектам программирования их стресс-системы в неонатальном периоде. «Фенотип избыточного адренокортикального и воспалительного ответа в стрессогенных ситуациях» у глубоконедоношенных детей [26] находит все новые подтверждения в исследовании преждевременных родов, пополняя наши представления о влиянии на стресс-систему ребенка средовых факторов, в частности, постнатальной депрессии матери [3, 27], соматической боли и эффекта обезболивания.

Появившиеся в последние годы исследования по влиянию перинатального периода на становление нейрогормональных, иммунных паттернов детского организма и церебральную организацию как долгосрочные последствия преждевременного рождения возвращают нас к дифференциальной, индивидуальной и контекстуальной трактовке развития ребенка, заставляя отойти от традиционной парадигмы оценки «из анамнеза и рисков реализации патологии» в пользу гуманитарного сопровождения, профессиональной педиатрической этики и ответственности в работе с семьей.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. McMillen I.C., Schwartz J., Coulter C.L. et al. Early embryonic environment, the fetal pituitary-adrenal axis and the timing of parturition. *Endocr Res* 2004; 30: 4: 845–850.
2. Florio P., Zatelli M.C., Reis F.M. et al. Corticotropin releasing hormone: a diagnostic marker for behavioral and reproductive disorders? *Front Biosci* 2007; 12: 551–560.
3. Grunau R.E., Cepeda I.L., Chau C.M. et al. Neonatal pain-related stress and NFKBIA genotype are associated with altered cortisol levels in preterm boys at school age. *PLoS One* 2013; 8: 9: e73926.
4. Ball G., Boardman J.P., Aljabar P. et al. The influence of pre-term birth on the developing thalamocortical connectome. *Cortex* 2013; 49: 6: 1711–1721.
5. Quesada A.A., Tristão R.M., Pratesi R. et al. Hyper-responsiveness to acute stress, emotional problems and poorer memory in former preterm children. *Stress* 2014; 17: 5: 389–399.
6. Brummelte S., Chau C.M., Cepeda I.L. et al. Cortisol levels in former preterm children at school age are predicted by neonatal procedural pain-related stress. *Psychoneuroendocrin* 2015; 51: 151–163.
7. Ranger M., Synnes A.R., Vinall J. et al. Internalizing behaviours in school-age children born very preterm are predicted by neonatal pain and morphine exposure. *Eur J Pain* 2014; 18: 6: 844–852.
8. Vinall J., Grunau R.E. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatr Res* 2014; 75: 5: 584–587.
9. Wingenfeld K., Wolf O.T. Effects of cortisol on cognition in major depressive disorder, posttraumatic stress disorder and borderline personality disorder – 2014 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrin* 2015; 51: 282–295.
10. Goldberg S., Carter C., Lojkasek M. et al. Prediction of behavior problems in four-year-olds born prematurely. *Annual Progress in Child Psychiatry and Child Development* 1991; 92–113.
11. Perkinson-Gloor N., Hagmann-von Arx P., Brand S. et al. The role of sleep and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis for behavioral and emotional problems in very preterm children during middle childhood. *J Psychiatr Res* 2015; 60: 141–147.
12. Wolbeek M., de Sonnevile L.M., de Vries W.B. et al. Early life intervention with glucocorticoids has negative effects on motor development and neuropsychological function in 14–17 year-old adolescents. *Psychoneuroendocrin* 2013; 38: 7: 975–986.
13. Van Wassenaeer A.G., Kok J.H. Trials with thyroid hormone in preterm infants: clinical and neurodevelopmental effects. *Semin Perinatol* 2008; 32: 6: 423–430.
14. Thompson D.K., Warfield S.K., Carlin J.B. et al. Perinatal risk factors altering regional brain structure in the preterm infant. *Brain* 2007; 130: 3: 667–677.
15. Haldipur P., Bharti U., Alberti C. et al. Preterm delivery disrupts the developmental program of the cerebellum. *PLoS One* 2011; 6: 8: e23449.
16. Van Braeckel K.N., Taylor H.G. Visuospatial and visuomotor deficits in preterm children: the involvement of cerebellar dysfunctioning. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 4: 19–22.
17. Keunen K., Kersbergen K.J., Groenendaal F. et al. Brain tissue volumes in preterm infants: prematurity, perinatal risk factors and neurodevelopmental outcome: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1: 89–100.
18. Ball G., Pazderova L., Chew A. et al. Thalamocortical Connectivity Predicts Cognition in Children Born Preterm. *Cereb Cortex* 2015: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25596587>.
19. Woodward L.J., Moor S., Hood K.M. et al. Very preterm children show impairments across multiple neurodevelopmental domains by age 4 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F339–344.
20. Soleimani F., Zaheri F., Abdi F. Long-term neurodevelopmental outcomes after preterm birth. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16: 6: e17965.
21. Aanes S., Bjuland K.J., Skranes J. et al. Memory function and hippocampal volumes in preterm born very-low-birth-weight (VLBW) young adults. *Neuroimage* 2015; 105: 76–83.
22. Hatzinger M., Brand S., Perren S. et al. Electroencephalographic sleep profiles and hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA)-activity in kindergarten children: early indication of poor sleep quality associated with increased cortisol secretion. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 7: 532–543.
23. Karimzadeh P. Psycho-cognitive behavioral problems in sleep disordered children. *Neural Regen Res* 2012; 7: 8: 635–639.
24. Lemola S., Perkinson-Gloor N., Hagmann-von Arx P. et al. Morning cortisol secretion in school-age children is related to the sleep pattern of the preceding night. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 52: 297–301.
25. Hagmann-von Arx P., Perkinson-Gloor N., Brand S. et al. In school-age children who were born very preterm sleep efficiency is associated with cognitive function. *Neuropsychobiol* 2014; 70: 4: 244–252.
26. Miller G.E., Chen E., Parker K.J. Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: Moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychol Bull* 2011; 137: 959–997.
27. Dougherty L.R., Smith V.C., Olino T.M. et al. Maternal psychopathology and early child temperament predict young children's salivary cortisol 3 years later. *J Abnormal Child Psych* 2013; 41: 4: 531–542.

Поступила 16.11.15

Оценка состояния здоровья глубоконедоношенных детей

М.Ю. Архипова, С.Ю. Захарова

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» МЗ РФ, Екатеринбург

Health status evaluation in extremely premature infants

M.Yu. Arkhipova, S.Yu. Zakharova

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

Проведен анализ состояния здоровья детей, родившихся в результате сверхранних преждевременных родов, достигших постконцептуального возраста 38–40 нед, и на первом году жизни. Показано, что у всех детей анализируемой группы наблюдаются дыхательные расстройства, перинатальное поражение ЦНС тяжелой степени, высокая частота бронхолегочной дисплазии и инфекционно-воспалительных заболеваний. На первом году жизни эти дети относятся к группе часто болеющих. У большинства из них были выявлены функциональные нарушения пищеварительной системы и микрофлоры кишечника, резидуальные явления рахита, у 50% сохранялись проявления бронхолегочной дисплазии. Инвалидизирующие осложнения имели 40% детей.

Ключевые слова: недоношенные дети, сверхранние преждевременные роды, состояние здоровья, первый год жизни.

The health status was analyzed in extremely preterm infants at a postconceptual age of 38–40 weeks and in the first year of life. All the infants in the analyzed group were shown to have respiratory disorders, severe perinatal CNS lesions, and the high incidence of bronchopulmonary dysplasia and infectious and inflammatory diseases. In the first year of life, these children belonged to a group of the frequently ill. Dysfunction of the digestive system and intestinal microflora and residual signs of rickets were detected in the majority of the patients; the manifestations of bronchopulmonary dysplasia persisted in 50%. 40% of the infants had disabling complications.

Key words: premature infants, extremely premature birth, health status, first year of life.

В последние годы выхаживание глубоконедоношенных детей стало актуальным направлением в педиатрии. Это связано с переходом России с 1 января 2012 г. на рекомендуемую ВОЗ регистрацию детей с массой тела при рождении от 500 г и сроком гестации от 22 нед. (Приказ МЗ РФ № 1687н от 27 декабря 2011 г.). Развитие технологий выхаживания глубоконедоношенных детей привело к снижению смертности и увеличению выживаемости детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Однако именно эта категория детей определяет высокую смертность, заболеваемость и формирование инвалидизирующей патологии среди детского населения.

Цель исследования: оценить состояние здоровья детей, родившихся в результате сверхранних преждевременных родов (22–27,6 нед), при достижении ими постконцептуального возраста 38–40 нед и на первом году жизни.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен анализ 30 историй болезни недоношенных новорожденных, родившихся в результате сверхранних преждевременных родов (от 22 до 27,6 нед),

по достижению ими постконцептуального возраста 38–40 нед и амбулаторных карт на протяжении первого года жизни. Верификация неврологической патологии проводилась по данным нейросонографии в соответствии с классификацией перинатальных поражений ЦНС (РАСПМ¹, 2000 г.). Верификация последствий перинатальных поражений ЦНС на первом году жизни проводилась в соответствии с классификацией РАСПМ (2005 г.). Физическое развитие детей оценивалось по центильным таблицам [1].

Статистическую обработку материала исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 для Windows, «Statistica 6.0». Данные представлены в виде средней величины и среднеквадратичного отклонения.

Результаты и обсуждение

По данным литературы [2], факторами высокого риска рождения детей с экстремально низкой массой тела являются возраст женщины старше 30 лет, эндокринные нарушения, артериальная гипертензия, инфекционные заболевания, отягощенный акушерский и гинекологический анамнез, многоплодная беременность, фетоплацентарная недостаточность, отслойка плаценты, хориоамнионит. В нашем исследовании средний возраст матерей анализируемой категории детей составил $31,9 \pm 1,1$ года. Особенности акушерского анамнеза матерей представлены на рисунке. Акушерский анамнез матерей, как правило,

¹ Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:32–36

Адрес для корреспонденции: Архипова Мария Юрьевна — врач-неонатолог, очный аспирант отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества

Захарова Светлана Юрьевна — д.м.н., проф., вед. научн. сотр. того же отделения

620028 Екатеринбург, ул. Репина, 1

был отягощен предшествующими абортами, самопроизвольными выкидышами, регрессирующей беременностью.

Характеристика течения беременности у матерей детей, родившихся в результате сверхранных преждевременных родов, представлена в табл. 1. Наиболее частыми осложнениями при течении настоящей беременности были хроническая фетоплацентарная недостаточность субкомпенсированной и декомпенсированной форм, угроза невынашивания, преэклампсия средней и тяжелой степени, нарушение маточно-плацентарного кровообращения, преимущественно I – II степени. 90% (27) детей родились путем кесарева сечения.

Состояние всех детей при рождении оценивалось как тяжелое. Всем детям проводился комплекс реанимационных мероприятий в родильном зале и перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии. По данным литературы, дети с экстремально низкой массой тела всегда рождаются в очень тяжелом состоянии. Они максимально подвержены всем возможным осложнениям, связанным с недоношенностью, для их выхаживания требуется оказание самой высокотехнологичной помощи, им необходима поддержка всех основных жизненно важных функций организма [3].

Общая характеристика новорожденных, родившихся в сроке сверхранных преждевременных родов, представлена в табл. 2. Известно, что у большинства детей с экстремально низкой массой тела при рождении развивается синдром дыхательных расстройств, связанный с дефицитом сурфактанта. Частота синдрома дыхательных расстройств у недоношенных



Рисунок. Особенности акушерского анамнеза у матерей наблюдавшихся детей

при сроке гестации до 28 нед составляет 78–88% [2, 4]. В нашем наблюдении респираторный дистресс-синдром различной степени тяжести был диагностирован у всех детей, в связи с чем им с заместительной целью вводился Куросурф эндотрахеально.

Однако сурфактантная терапия, снижая летальность от респираторного дистресс-синдрома, не снимает потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или других методах респираторной поддержки. ИВЛ потребовалась 93% (28) детей, ее продолжительность составила $20,1 \pm 3,5$ сут, затем проводилась респираторная поддержка методом биназального СРАР (continuous positive airway pressure; метод, обеспечивающий положительное давление в дыхательных путях) в течение $10,8 \pm 2,5$ сут. Средняя продолжительность пребывания детей в отделении реанимации составила $32 \pm 6,1$ сут. В настоящее время интенсивно разрабатываются и внедряются различные методы вентиляции легких – триггерная, высокочастотная, неинвазивная и др. [4].

Таблица 1. Характеристика течения беременности у матерей детей, родившихся в результате сверхранных преждевременных родов

Вид патологии	Количество матерей (n=29)	
	абс.	%
Хроническая фетоплацентарная недостаточность:	29	96,5
компенсированная	2	6,6
субкомпенсированная	22	73,3
декомпенсированная	5	16,6
Нарушение маточно-плацентарного кровообращения:	15	50
I степени	7	23,3
II степени	6	20
III степени	2	6,7
Угроза невынашивания	23	76,6
Преэклампсия:	16	53,3
средней тяжести	5	16,6
тяжелая	11	36,7
ОРВИ во время беременности	6	20
Маловодие, многоводие	5	16,6

Примечание. Общее число наблюдений превышает 100% из-за выявления нескольких патологических признаков у одной пациентки.

Таблица 2. Общая характеристика новорожденных, родившихся в результате сверххранних преждевременных родов ($n=30$) ($M \pm m$) (min-max)

Характеристика	Градации показателя
Средний гестационный возраст, нед.	26,4 $\pm$ 0,22 (22 – 27,6)
Средняя масса тела, г	811,87 $\pm$ 22,32 (620 – 980)
Средняя длина тела, см	32,66 $\pm$ 0,54 (27 – 41)
Средняя окружность головы, см	23,7 $\pm$ 0,28 (20 – 27)
Средняя окружность груди, см	20,9 $\pm$ 0,24 (18 – 23)
Средняя оценка по шкале Апгар, баллы:	
на 1-й минуте жизни	3,43 $\pm$ 0,16
на 5-й минуте жизни	4,9 $\pm$ 0,1

После стабилизации общего состояния и основных витальных функций дети переводились в отделение патологии новорожденных, где получали выхаживание в соответствии с современными технологиями. Структура заболеваний детей, родившихся в результате сверххранних преждевременных родов, достигших постконцептуального возраста 38–40 нед. представлена в табл. 3.

При анализе структуры заболеваний установлено, что у всех детей выявилось перинатальное поражение ЦНС тяжелой степени. Это прежде всего связано с анатомо-физиологическими особенностями детей, рожденных в сроке менее 28 нед гестации и с массой от 500 до 999 г. Так, на 20–23-й неделе происходит дифференцировка нейронов и становление citoархитектоники коры больших полушарий, гирификация больших полушарий мозга завершается лишь к 25–26-й неделе внутриутробного развития [5]. До 22-й неделе происходит миграция матричных клеток в перивентрикулярную зону, образуя герминативный матрикс – зародышевый слой для нейробластов, глиобластов, ангиобластических элементов, который сохраняется до 34–36 недели гестации. Перивентрикулярная зона содержит сосуды, стенки которых состоят только из одного слоя эндотелия и не содержат гладкомышечной ткани [6]. Наиболее незрелым к моменту рождения является мозжечок, недостаточно развита кора полушарий, особенно височных областей [5].

У большинства наблюдавшихся детей были выявлены внутрижелудочковые кровоизлияния II–III степени, при этом их тяжесть увеличивалась со снижением гестационного возраста детей. Перивентрикулярная лейкомаляция развивалась более чем у 1/3 детей, часто в сочетании со зрительными нарушениями [3] и явилась фактором риска развития детского церебрального паралича.

С высокой частотой выявлялись внутриутробные инфекции. Согласно современным данным [7], инфекции занимают лидирующее место среди причин смертности глубоконедоношенных и определяются как важнейший прогностический фактор в отношении неблагоприятных отдаленных результатов.

Бронхолегочная дисплазия – полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся главным образом у глубоконедоношенных детей в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и/или пневмонии, протекающее с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол. Бронхолегочная дисплазия проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 и более суток жизни, бронхообструктивным синдромом и дыхательной недостаточностью с характерными специфическими рентгенологическими изменениями в первые месяцы жизни и возможным регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [8–10]. В наших наблюдениях бронхолегочная дисплазия разной степени тяжести сформировалась у 90% (27) детей.

У всех детей была выявлена ретинопатия недоношенных различной степени тяжести, потребовавшая у 20% (6) детей лазерокоагуляции сетчатки глаз. У всех детей была зарегистрирована анемия тяжелой степени, с целью коррекции которой проводились неоднократные гемотрансфузии.

Нами проанализирована заболеваемость детей, родившихся в результате сверххранних преждевременных родов и достигших скорректированного возраста 1 год жизни. Установлено, что у всех детей анализируемой группы на первом году жизни имелись резидуальные явления перинатальной патологии ЦНС. Основными патологическими синдромами явились: синдром двигательных нарушений – у 23 (75,9%), вегето-висцеральных дисфункций – у 17 (56,6%), миотонический синдром – у 13 (43,3%). Отставание в нервно-психическом развитии наблюдалось у 18 (60%) детей, в моторном – у 17 (56,6%), речевом – у 20 (66,6%). Детский церебральный паралич сформировали у 7 (24%) детей.

Структура заболеваний на первом году жизни у детей, родившихся в результате сверххранних преждевременных родов, представлена в табл. 4. Полученные данные свидетельствуют о том, что практически все дети анализируемого контингента относились к группе часто болеющих детей. У половины из них

сохранялись проявления бронхолегочной дисплазии. По данным литературы [11–14], бронхолегочная дисплазия имеет различный исход — от клинического выздоровления до тяжелых полиорганных осложнений и высокой летальности (11–36%) на первом году жизни. Длительность, тяжесть и прогноз заболевания определяются развитием осложнений. К осложнениям бронхолегочной дисплазии относятся: хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность на фоне хронической, легочная гипертензия, легочное сердце, системная артериальная гипертензия, гипотрофия, остеопороз, анемия [15].

Большинство наблюдавшихся детей имели функциональные расстройства пищеварения и нарушения состава кишечной микрофлоры, резидуальные явления рахита. Почти у половины детей диагностирована поздняя анемия.

Заключение

Дети, родившиеся в результате сверхранных преждевременных родов, наиболее сложный контингент для выхаживания в силу их глубокой морфофункциональной незрелости. Данная категория детей нуждается в длительном пребывании как в отделении

Таблица 3. Структура заболеваний недоношенных детей достигших постконцептуального возраста 38–40 нед

Патологии	Количество детей, n=30	
	абс.	% *
ППЦНС тяжелой степени, в том числе		
– церебральная ишемия III степени	30	100
– ВЖК II степени	17	56,6
– ВЖК III степени	10	33,3
– окклюзионная гидроцефалия	1	3
– перивентрикулярный глиоз	13	43,3
– лейкомаляционные псевдокисты	11	36,6
Внутриутробная инфекция, в том числе		
– сепсис	6	20
– ЦМВ-инфекция	10	33,3
– пневмония	12	40
– менингит	1	3
Бронхолегочная дисплазия	27	90
Анемия тяжелой степени	30	100
Ретинопатия недоношенных, в том числе		
– I степени	3	10
– II степени	18	60
– III–IV степени	10	33
Лазерокоагуляция сетчатки глаз	6	20

Примечание. ППЦНС — перинатальное поражение ЦНС; ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние; ЦМВ — цитомегаловирусная инфекция

Таблица 4. Структура заболеваний на первом году жизни у детей, родившихся в сроке сверхранных преждевременных родов

Вид патологии	Количество детей (n=30)	
	абс.	%
Рецидивирующие ОРЗ	21	69,9
Рецидивирующие ОРЗ с осложнениями	7	23,2
Бронхолегочная дисплазия	15	50,0
Функциональные расстройства пищеварения и нарушение микрофлоры кишечника	23	76,6
Рахит	19	63,3
Поздняя анемия	13	43,3
Тугоухость	5	16,6

реанимации, так и на втором этапе выхаживания. Ведущие причины этого — неврологические, инфекционные и респираторные нарушения. После выписки со второго этапа выхаживания необходимо проведение мультидисциплинарного мониторинга их состояния здоровья.

Вероятно, более оптимальными и эффективными должны являться меры по профилактике сверхран-

них преждевременных родов, чем усилия по интенсивной терапии и реабилитации глубоко недоношенных детей даже с учетом современного потенциала диагностических и лечебных технологий [16]. Однако относительно небольшой процент инвалидизации (40%) вносит определенную долю оптимизма в выхаживание детей, родившихся в результате сверхранних преждевременных родов.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. Ferton T.R. A new growth chart for preterm babies: Babson and Bendas chart updated with recent data a new Garment DMP. *Pediatr* 2003; 16: 3: 13.
2. Володин Н.Н. Национальное руководство по неонатологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 848. (Volodin N.N. National leadership in neonatology. Moscow: GJeOTAR-Media, 2007; 709, 848.)
3. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н. Принципы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела. *Вопр акуш и перинатол* 2003; 64—69. (Volodin N.N., Degtyarev D.N. Principles of nursing children with extremely low birth body weight. *Vopr akush i perinatol* 2003; 3: 64—69.)
4. Кулаков В.И., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2006; 4: 8—11. (Kulakov V.I., Antonov A.G., Bajbarina E.N. Problems and prospects of nursing children with extremely low body weight at the present stage. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2006; 4: 8—11.)
5. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. М.: Медпресс, 2010; 46—51. (Pal'chik A.B., Fedorova L.A., Ponjatishin A.E. Neurology of preterm infants. Moscow: Medpress, 2010; 46—51.)
6. Демьянова Т.Г., Григорьянц Л.Я., Авдеева Т.Г., Румянцев А.Г. Наблюдение за глубоко недоношенными детьми на первом году жизни. М.: Медпрактика-М, 2006; 148. (Dem'janova T.G., Grigor'janc L.Ja., Avdeeva T.G., Rumjancev A.G. Observation of extremely premature children in the first year of life. Moscow: Medpraktika-M, 2006; 148.)
7. 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 акуш и гин* 2012; 1: 4—7. (Bashmakova N.V., Kovalev V.V., Litvinova A.M. et al. The Survival of and current perinatal technologies in the nursing of newborns with extremely low body weight and mass. *Ros vestn akush and gin* 2012; 1: 4—7.)
8. Овсянников Д.Ю. Хронические заболевания легких новорожденных: подходы к определению, критерии диагностики и вопросы современной классификации. *Вопр практич педиатр* 2008; 3: 5: 97—102. (Ovsjannikov D.Ju. Chronic lung disease neonatal: approaches to the definition, diagnostic criteria and issues of modern classification. *Vopr praktikh pediatri* 2008; 3: 5: 97—102.)
9. Генне Н.А., Розина Н.Н., Волкова И.К., Мизерницкий Ю.Л. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М, 2009; 18. (Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkova I.K., Mizernickij Ju.L. Classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. M, 2009; 18.)
10. Генне Н.А., Розина Н.Н., Волкова И.К. и др. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей. *Доктор.Ру* 2009; 1: 7—13. (Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkova I.K. et al. A new working classification of bronchopulmonary diseases in children. *Doktor.Ru* 2009; 1: 7—13.)
11. Allen J., Zwerdling R., Ehrenkranz R. et al. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 356—396.
12. Short E.J., Kirchner H.L., Asaad G.R. et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 11: 1082—1087.
13. Козарезов С.Н. Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии в стадии хронической болезни. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 2010; 20. (Kozarezov S.N. Clinical and pathogenetic aspects of bronchopulmonary dysplasia chronic disease. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Minsk, 2010; 20.)
14. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010; 48. (Ovsjannikov D.Ju. Bronchopulmonary dysplasia in children during the first three years of life. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2010; 48.)
15. Волянюк Е.В., Сафина А.И., Любин С.А. Современные подходы к диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии. *Практическая медицина Педиатрия* 2010; 6: <http://pmarchive.ru>. (Voljanjuk E.V., Safina A.I., Ljubin S.A. Modern approaches to diagnostics and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Prakticheskaja medicina Pediatrija* 2010; 6: <http://pmarchive.ru>)
16. Коваленко Т.В., Зернова Л.Ю., Бабинцева Н.В. Результаты выхаживания детей с экстремально низкой массой тела. *Перинатология и неонатология, практическая медицина Педиатрия* 2013; 6: <http://mfvt.ru> (Kovalenko T.V., Zernova L.Ju., Babinceva N.V. The results of nursing children with extremely low birth body weight. *Perinatologija i neonatologija, prakticheskaja medicina Pediatrija* 2013; 6: <http://mfvt.ru>)

Поступила 19.11.15

Контроль эффективности детоксикационной терапии у новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией

М.В. Кушнарева, Э.А. Юрьева, Е.С. Кешишян, Г.М. Дементьева, Е.С. Воздвиженская

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России

Monitoring the efficiency of detoxification therapy in newborn infants with ventilator-associated pneumonia

M.V. Kushnareva, E.A. Yuryeva, E.S. Keshishian, G.M. Dementyeva, E.S. Vozdvizhenskaya

Acad. Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Исследовали эффективность флюориметрического метода определения общей и эффективной концентрации альбумина и индекса токсичности в капиллярной крови у 60 новорожденных детей с массой тела при рождении от 864 до 4020 г и с бактериальной пневмонией для оценки тяжести эндогенного токсикоза и контроля детоксикационной терапии. Метод позволяет быстро, объективно и точно оценить адекватное повышение функциональной активности альбумина, которая соответствует увеличению общей и эффективной концентрации альбумина крови и снижению индекса токсичности на 20% и более. купирование симптомов пневмонии и инфекционного токсикоза и нормализация как абсолютных показателей альбумина, так и индекса токсичности является основанием для отмены детоксикационной терапии. Метод позволяет существенно улучшить объективный контроль за эффективностью терапии инфекционного токсикоза, осложняющего течение бактериальной пневмонии у новорожденных детей, и обеспечить их адекватное лечение.

Ключевые слова: новорожденные дети, пневмония, эндотоксикоз, альбумин, флюориметрия

The efficiency of a fluorometric method for measuring the total and effective concentrations albumin and toxicity index in capillary blood was investigated in 60 neonates having a birth weight of 864 to 4020 g and bacterial pneumonia to evaluate the severity of endogenous toxicosis and to monitor detoxification therapy. The method can rapidly, objectively, and exactly estimate the adequately enhanced albumin functional activity that corresponds to an increase in total and effective blood albumin concentrations and a decrease in toxicity index by 20% or more. To alleviate the symptoms of pneumonia and infectious toxicity and to normalize both absolute albumin values and toxicity index are a ground to discontinue detoxification therapy. The method can substantially improve the objective monitoring of the efficiency of therapy for infectious toxicosis that complicates the course of bacterial pneumonia in newborns and ensure their adequate treatment.

Key words: newborn infants, pneumonia, endotoxycosis, albumin, fluorometry

Среди тяжелых бактериальных инфекций у недоношенных новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС) и находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) наиболее часто встречается «вентилятор-ассоциированная» пневмония. Особенностью бактериальной «вентилятор-ассоциированной» пневмонии у недоношенных новорожденных является стремительное развитие заболевания и формирование тяжелого инфекционного токсикоза [1–4]. Эндотоксикоз при пневмонии развивается в результате повреждающего действия

бактериальных токсинов на ткани органов дыхания в условиях повышенного катаболизма и блокады детоксикационных систем организма, которые сопровождают инфекционно-воспалительный процесс [4]. Важная роль в развитии эндотоксикоза принадлежит дефициту альбуминов, нарушению их структуры и функции [5].

Эффективное лечение «вентилятор-ассоциированной» пневмонии у новорожденных детей и профилактика таких тяжелых осложнений, как сепсис, бронхолегочная дисплазия, тяжелые поражения ЦНС, в равной степени обусловлены как применением адекватной антибактериальной терапии, так и проведением своевременных детоксикационных мероприятий. Объем детоксикационной терапии зависит от степени токсического поражения тех или иных систем, органов и тканей организма, вовлеченных в патологический процесс. Коррекция токсических нарушений гомеостаза может включать восстановление нарушений водно-электролитного баланса, функции почек и печени, лечение анемии, применение инфузионной терапии (растворы глюкозы, хлорида натрия, хлорида калия, глюконата

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:37–41

Адрес для корреспонденции: Кушнарева Мария Васильевна — д.б.н., проф., гл. научн. сотр. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., руководитель того же отделения

Дементьева Галина Михайловна — д.м.н., проф. того же отделения

Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл. научн. сотр. лаборатории общей патологии того же учреждения

Воздвиженская Екатерина Сергеевна — к.б.н., ст. научн. сотр. той же лаборатории

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.

кальция) и парентерального питания (аминовен, липофундин), введение эритроцитной массы, свежезамороженной плазмы, альбумина, прямое переливание крови, проведение инотропной терапии [1–4].

В последние годы идет поиск новых лабораторных маркеров, которые позволяют определить степень инфекционного токсикоза, интенсивность его нарастания или убывания в динамике развития инфекционного заболевания и его лечения. Так, внимание исследователей обращено на изучение общей и эффективной концентрации альбумина как биохимического маркера инфекционного эндотоксикоза. При обследовании взрослых пациентов с пневмонией установлено, что в плазме крови имеет место дефицит альбумина и возрастание индекса токсичности в 2–3 раза по сравнению со здоровыми [6].

Нарушения в системе альбумина были показаны также у новорожденных детей с неинфекционной неонатальной патологией. Так, у недоношенных новорожденных детей 30–34 нед гестации с ранними неонатальными отеками II–III степени развивалась выраженная гипоальбуминемия с существенным увеличением индекса токсичности по сравнению со здоровыми детьми [5]. В том же исследовании было установлено, что у недоношенных детей с гипербилирубинемией и задержкой внутриутробного развития также имели место низкие значения общей и эффективной концентрации альбумина и крайне высокий уровень индекса токсичности (0,76–0,88 при норме 0,1–0,2) с низкой резервной способностью связывания альбумина, которая составила 50% при норме 90–100% [5]. Были выявлены нарушения билирубинсвязывающей функции альбумина у недоношенных детей с желтухой новорожденных [7] и снижение транспортной функции альбумина у недоношенных с РДС и ранними отеками [8].

В последние годы разработан и предложен в клиническую практику флюоресцентный метод определения эффективной и общей концентрации альбумина в крови [9]. В качестве флюората использован отечественный зонд К-35. Принцип метода заключается в том, что этот флюоресцентный зонд с высокой аффинностью избирательно связывает альбумин. В водной среде К-35 флюоресцирует незначительно, но интенсивность его флюоресценции возрастает более чем в 100 раз, если зонд связывается с активными центрами альбумина и перемещается в гидрофобную среду. В крови интенсивность флюоресценции флюората К-35 определяется при разных значениях рН (4,0 и 7,4). При физиологическом значении рН 7,4 интенсивность флюоресценции К-35 соответствует фракции альбумина, имеющей свободные связывающие центры. Эта величина пропорциональна эффективной концентрации альбумина и дает представление о реальной связывающей способности центров альбумина. При рН 4,0 с альбумином диссоциируют все переносимые им физиологические и патологические лиганды и освободившиеся центры связывания зани-

мает флюорат К-35. Интенсивность флюоресценции К-35 при рН 4,0 позволяет определить в крови общую концентрацию альбумина [9]. Преимуществами данного метода являются: отсутствие необходимости в специально обученном персонале (тест может быть выполнен медицинской сестрой или врачом у постели больного непосредственно в клиническом отделении), быстрота получения результатов (длительность исследования 20 мин, включая взятие крови и получение надосадочной жидкости, которую используют для измерения концентрации альбумина), а также использование биологического материала (периферической крови) в минимальном объеме (0,025 мл крови), что особенно важно для новорожденных детей.

Настоящая работа проводилась на клинической базе отделения реанимации новорожденных детей и в отделениях второго этапа выхаживания недоношенных детей городской клинической больницы №13 Москвы. В основу работы положена идея исследования общей и эффективной концентрации альбумина с расчетом индекса токсичности в крови у новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией и тяжелым инфекционным токсикозом для оценки эффективности детоксикационной терапии и обеспечения адекватного лечения.

Цель: определить эффективность флюориметрического метода исследования общей и эффективной концентрации альбумина и индекса токсичности в крови для оценки тяжести эндогенного токсикоза и контроля детоксикационной терапии у новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 60 новорожденных детей с массой тела при рождении от 864 до 4020 г и гестационным возрастом от 26 до 41 нед. Из них 30 детей были с бактериальной «вентилятор-ассоциированной» пневмонией различной степени тяжести, развившейся на фоне РДС или аспирационного синдрома и ИВЛ. Диагноз пневмонии был поставлен на основании результатов клинко-лабораторного обследования и подтвержден рентгенологически. У большинства детей пневмония развивалась на 4–6-й день жизни. Дети с пневмонией составили три основные группы исследования, которые формировали с учетом гестационного возраста: 1-я группа включала 10 доношенных детей с гестационным возрастом 38,5–41 нед; 2-я группа – 8 детей с гестационным возрастом 35–37 нед; 3-я группа – 14 детей с гестационным возрастом 26,5–34 нед. Также были обследованы три контрольные группы для установления нормативных показателей альбумина у детей с различным гестационным возрастом. Контрольная группа 1а включала 10 здоровых доношенных новорожденных с гестационным возрастом 38–40 нед, в контрольную группу 2а вошли 10 недоношенных новорожденных детей с гестационным возрастом

35–37 нед, контрольную группу 3а составили 8 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 30–34 нед. У детей контрольных групп 2а и 3а основной патологией была недоношенность. По массе тела, длине тела и гестационному возрасту при рождении пары групп с соответствующим периодом гестации не различались. Исследование проводили не менее двух раз: на 4–15-й и 16–28-й дни жизни, в отдельных случаях при затяжном инфекционно-воспалительном процессе — трижды. При выборе сроков обследования учитывали начало инфекционного токсикоза и наиболее вероятный период его регресса на фоне проводимой терапии.

Определение общей концентрации альбумина (ОКА) и эффективной концентрации альбумина (ЭКА) проводили в капиллярной крови (для исследования брали 0,025 мкл крови) флуоресцентным методом на флюометре модели АКЛ-01 (Россия) с использованием специального набора реактивов «Зонд-альбумин» производства фирмы НИМВЦ «Зонд» (Москва). Показатели рассчитывали в граммах на 1 л [9]. Рассчитывали также относительный показатель системы альбумина — индекс токсичности (ИТ) по формуле: ОКА/ЭКА-1 и выражали в условных единицах (ед) [9]. Не менее чем через 10 дней после первого исследования показатели ОКА и ЭКА определяли повторно.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования альбумина в сыворотке крови у здоровых доношенных новорожденных и условно здоровых недоношенных новорожденных детей представлены в табл. 1. Как следует из табл. 1, у здоровых доношенных детей не было различия между показателями альбумина в первой и второй половине неонатального периода.

У условно здоровых недоношенных детей с гестационным возрастом при рождении 35–37 нед все показатели альбумина достоверно не различались

в динамике наблюдения, но имела место тенденция к возрастанию показателя ОКА в среднем на 12% ($t=1,9$). У условно здоровых недоношенных детей с гестационным возрастом менее 35 нед ОКА и ЭКА достоверно не менялись во второй половине неонатального периода, однако отмечена тенденция к снижению ИТ по сравнению с показателями в первой половине неонатального периода. Можно предположить, что это связано с тем, что у глубоконедошенных детей на 3–4-й неделе жизни на фоне постепенного морфологического созревания печени синтезируется большее количество молекул альбумина с активными центрами, вступающими в биохимические реакции.

При сравнении показателей альбумина в крови между группами установлено различие у детей с разным гестационным возрастом, а именно: чем меньше гестационный возраст, тем меньше уровень ОКА, ЭКА и выше ИТ. Это связано с морфофункциональной незрелостью печени, что сопровождается снижением ее синтетической функции. Так, у глубоконедошенных детей контрольной группы 3а показатели ОКА и ЭКА были выше, а ИТ ниже, чем у доношенных детей в течение всего неонатального периода. Кроме того, у этих детей ИТ был ниже в первые 2 нед жизни, чем на 3–4 неделе жизни. У более зрелых недоношенных детей контрольной группы 2а в первой половине неонатального периода ЭКА была ниже, а ИТ выше, чем у доношенных. Во второй половине неонатального периода достоверных различий в показателях альбумина между этими двумя группами не было. При сравнении показателей между группами недоношенных детей в первые 2 нед жизни отмечено снижение ЭКА ($p<0,05$) у детей с более низким гестационным возрастом. Показатель ОКА демонстрировал тенденцию к снижению, показатель ИТ — тенденцию к повышению у глубоконедошенных детей. На 3–4-й неделе жизни показатели альбумина между группами недоношенных детей не различались.

Таблица 1. Концентрация общего и свободного альбумина, индекс токсичности в крови у здоровых доношенных и условно здоровых недоношенных новорожденных детей, $M \pm m$ (min–max)

Группа контроля	Период обследования, день жизни	ОКА, (г/л)	ЭКА, (г/л)	ИТ, ед.
1а (доношенные)	4–15-й	38,0 $\pm$ 2,76 (30–40)	32,3 $\pm$ 2,86 (25–41)	0,163 $\pm$ 0,026 (0,073–0,19)
	16–28-й	40,7 $\pm$ 1,44 (30–44)	34,7 $\pm$ 2,60 (31–41)	0,184 $\pm$ 0,0514 (0,073–0,29)
2а (срок гестации 35–37 нед)	4–15-й	32,4 $\pm$ 1,66 (28–39)	25,6 $\pm$ 1,15 (20–30)	0,264 $\pm$ 0,0297 (0,15–0,32)
	16–28-й	36,5 $\pm$ 1,71 (30–40)	29,0 $\pm$ 1,95 (23–35)	0,236 $\pm$ 0,0272 (0,14–0,30)
3а (срок гестации 30–34 нед)	4–15-й	27,0 $\pm$ 2,33 (20–34)	20,2 $\pm$ 1,82 (16–25)	0,340 $\pm$ 0,039 (0,25–0,36)
	16–28-й	29,5 $\pm$ 3,05 (22–39)	23,8 $\pm$ 2,79 (18–33)	0,248 $\pm$ 0,0270 (0,18–0,32)

Результаты исследования альбумина в крови у новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией представлены в табл. 2. Как следует из табл. 2, в неонатальном периоде у детей с пневмонией показатели ОКА, ЭКА и расчетный показатель ИТ в крови менялись (увеличивались или уменьшались) при нарастании и убывании признаков инфекционного токсикоза на фоне антибактериальной терапии и детоксикационных мероприятий.

Так, у доношенных детей в начале развития пневмонии были снижены показатели ОКА, ЭКА ($p<0,05$) и повышен ИТ ($p<0,05$) по сравнению с нормой, что указывало на недостаточность защитной альбуминовой системы и сопровождалось появлением инфекционного токсикоза. В динамике наблюдения в период улучшения клинического состояния с уменьшением или исчезновением симптомов токсикоза средний по группе показатель ОКА был выше нормы на 25%, а остальные средние показатели достоверно не отличались от нормы ($p>0,05$). Имела место только тенденция к увеличению среднего показателя ИТ.

В двух группах недоношенных детей в начале заболевания были низкие показатели ЭКА относительно нормы ($p<0,001-0,05$), что сочеталось с развитием инфекционного токсикоза. Через 10–15 дней лечения в обеих группах средний показатель ИТ был достоверно выше нормы. При этом средний показатель ОКА у детей 2-й группы превышал норму, а показатель ЭКА не отличался от нормальных значений. В 3-й группе показатели ОКА и ЭКА не отличались от нормы. Таким образом, несмотря на нормальную или повышенную концентрацию альбумина, расчет производной величины ИТ показал недостаточную защитную функцию альбумина у недоношенных детей при положительной клинической динамике, что требовало продолжения детоксикационной терапии.

Однако, как видно из табл. 2, во всех группах в динамике течения пневмонии при стабилизации состояния и улучшении клинической картины отмечалось повышение показателей ОКА и ЭКА, тенденция к снижению ИТ по сравнению с исходными величинами. Это указывало на усиление синтеза альбумина в печени и активацию его детоксикационной функции. Положительные биохимические изменения сочетались с уменьшением или исчезновением признаков инфекционного токсикоза, что соответствовало адекватной детоксикационной терапии.

При сопоставлении показателей ОКА и ЭКА с расчетом ИТ в крови у новорожденных детей в начале развития пневмонии (1–4-й день заболевания) и в динамике наблюдения (на 10–14-й день лечения) было установлено, что в случае увеличения показателей ОКА и ЭКА и снижения показателя ИТ на 20% и более по сравнению с исходными величинами проведение детоксикационных мероприятий было адекватным и не требовалось изменения протокола лечения. При достижении всех показателей альбумина (ОКА, ЭКА, ИТ) нормальных значений и отсутствии клинических проявлений токсикоза лечебные детоксикационные мероприятия отменялись.

Как показало наше исследование, флуоресцентный метод оценки системы альбумина в крови в динамике наблюдения у новорожденных с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией позволил определить нарушения детоксикационной функции этой системы, эффективность проводимой терапии, целесообразность продления детоксикационных мероприятий, отмены или коррекции протокола лечения.

Заключение

Таким образом, исследование показателей альбумина в плазме крови позволяет определить возможности детоксикационной функции печени,

Таблица 2. Концентрация общего и свободного альбумина, индекс токсичности в крови у новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией, $M \pm m$ (min – max)

Группа	Период обследования, день жизни	ОКА, г/л	ЭКА, г/л	ИТ, ед.
1 (доношенные)	4–15-й	34,0±1,12 (25–43)	21,6±1,68 (17–27)	0,582±0,139 (0,48–1,15)
	16–28-й	51,3±4,18* (33–64)	37,8±5,22* (23–54)	0,321±0,074 (0,073–0,69)
2 (срок гестации 35–37 нед)	4–15-й	35,0±3,31 (27–40)	16,3±2,33 (13–22)	1,24±0,34 (0,73–2,07)
	16–28-й	42,7±1,51* (39–45)	26,7±1,44* (24–30)	0,620±0,138 (0,3–0,87)
3 (срок гестации 26,5–34 нед)	4–15-й	25,0±3,10 (15–51)	14,7±1,71 (9–29)	0,834±0,081 (0,31–1,67)
	16–28-й	34,8±4,33* (21–64)	20,0±1,61* (16–38)	0,625±0,0750 (0,25–0,87)

Примечание. * – Достоверность различия показателей в пределах каждой группы в динамике наблюдения ($p<0,05-0,001$).

уточнить и обосновать показания к медикаментозной детоксикационной терапии новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией и существенно улучшить объективный контроль за адекватностью лечения. Флюорометри-

ческий метод определения альбумина может быть использован в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, в отделениях лечения новорожденных детей и отделениях второго этапа выхаживания недоношенных.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. Дегтярев Д.Н. Профилактика и лечение водно-электролитных нарушений у новорожденных. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Неонатология. Под ред. А.Д. Царегородцева и В.А. Таболина. М: Медпрактика 2004; 52–60. (Degtyarev D.N. Prevention and treatment of fluid and electrolyte disorders in infants. Guide pharmacotherapy in Pediatrics and pediatric surgery. Neonatology. A.D. Zaregorodzev, V.A. Tabolin (eds). Moscow: Medpractica 2004; 52–60.)
2. Байбарина Е.Н., Антонов А.Г. Нарушения функции почек при критических состояниях у новорожденных: диагностика, профилактика, фармакотерапия. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Неонатология. Под ред. А.Д. Царегородцева и В.А. Таболина. М: Медпрактика 2004; 61–68. (Baybarina E.N., Antonov A.G. Infringements of function of kidneys at critical conditions in the newborn: diagnosis, prevention, pharmacotherapy. Guide pharmacotherapy in Pediatrics and pediatric surgery. Neonatology. A.D. Zaregorodzev, V.A. Tabolin (eds) Moscow: Medpractica 2004; 61–68.)
3. Байбарина Е.Н., Антонов А.Г. Инфузионная терапия и парентеральное питание у новорожденных. Ребенок и лекарство. Т. I. М: Оверлей 2008; 68–76. (Baybarina E.N., Antonov A.G. Infusion therapy and parenteral nutrition in neonates. Child and the medication. Volume I. Moscow: Overley 2008; 68–76.)
4. Деметьева Г.М., Кушнарева М.В., Мархулия Х.М. и др. Этиология, клиника и современные методы лечения госпитальной пневмонии у новорожденных детей. Пособие для врачей. М, 2005; 22. (Dementyeva G.M., Kushnareva M.V., Markhulia Kh.M. et al. Etiology, clinic and treatment of nosocomial pneumonia in newborns. Manual for doctors. Moscow, 2005; 22.)
5. Порецкова Г.Ю. Особенности белково-синтетической функции печени у недоношенных новорожденных детей при физиологическом и осложненном течении постнатальной адаптации. Автореф. ...дисс. к.м.н. Самара 2004; 44. (Porezkova G.Yu. The features of protein-synthetic liver function in premature babies with physiological and complicated course of postnatal adaptation. Avtoref. diss. ... k.m.n. Samara, 2004; 44.)
6. Киселева Р.Е., Федотова Г.Г. Эффективная концентрация альбумина и его связывающая способность в оценке тяжести воспалительного процесса. Современные наукоемкие технологии 2007; 1: 80–81. (Kiseleva R.E., Fedotova G.G. Effective concentration of albumin and its binding capacity in the evaluation of the severity of the inflammatory process. Sovremennye naukoemkie tekhnologii 2007; 1: 80–81.)
7. Логинова А.А. Билирубинсвязывающая функция альбумина при пролонгированной неонатальной желтухе. Педиатрия 2011; 90: 1: 13–19. (Loginova A.A. Bilirubin binding function of albumin in prolonged neonatal jaundice. Pediatriya 2011; 90: 1: 13–19.)
8. Садовская И.К. Клинико-патогенетические варианты интерстициальных отеков у недоношенных детей с респираторным дистресс синдромом. Автореф. ...дисс. к.м.н. Самара, 2009; 32. (Sadovskaya I.K. Clinico-pathogenetic variants of interstitial edema in preterm infants with respiratory distress syndrome. Avtoref. diss. ... k.m.n. Samara, 2009; 32.)
9. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е. Проведение измерений параметров ЭКА и ОКА на анализаторе АКЛ-01. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. М: ГЭОТАР-Медиа 1998; 104–107. (Grizunov Yu.A., Dobrecov G.E. Measurements parameters of ECA and of TCA on the analyzer AKL-01. Moscow: GEOTAR-Media 1998; 104–107.)

Поступила 19.11.15

Особенности морфологии эритроцитов у детей с гемолитической болезнью новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови

А.В. Иванова, С.Ю. Захарова, Л.А. Пестряева

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества», Екатеринбург

Specific features of red blood cell morphology in hemolytic disease neonates undergoing intrauterine intravascular blood transfusion

A.V. Ivanova, S.Yu. Zakharova, L.A. Pestryaeva

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care, Yekaterinburg

Приведены данные об особенностях морфологии эритроцитов у детей, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни плода. Показано, что у детей регистрируется снижение среднего объема эритроцитов, среднего уровня гемоглобина в эритроцитах, снижение фракции фетального гемоглобина и повышение показателя напряжения полунасыщения кислородом. В динамике неонатального периода после проведения заменного переливания крови или дополнительных гемотрансфузий по жизненным показаниям перечисленные морфологические характеристики эритроцитов остаются сниженными, что, вероятно, свидетельствует об истощении компенсаторно-приспособительных механизмов регуляции гемопоэза и сохраняющемся преобладании эритроцитов донора.

Ключевые слова: новорожденные дети, гемолитическая болезнь плода и новорожденного, внутриутробные переливания крови, морфология эритроцитов.

The paper presents data on the characteristics of red blood cell morphology in infants who have undergone intrauterine intravascular blood transfusion for hemolytic disease of the fetus. The infants are shown to have a reduction in the mean volume of red blood cells and in their mean level of hemoglobin, a decrease in the fraction of fetal hemoglobin and an increase in oxygen tension at half saturation. The above morphological characteristics of red blood cells remain decreased during the neonatal period after exchange transfusion or others, as clinically indicated, which seems to suggest that the compensatory-adaptive mechanisms to regulate hematopoiesis are exhausted and a donor's red blood cells continue to be predominant.

Key words: newborn infants, hemolytic disease of the fetus and newborn, intrauterine blood transfusions, red blood cell morphology.

В течение последних пяти лет заболеваемость гемолитической болезнью новорожденных в Российской Федерации сохраняется на одном уровне — 0,6–0,8%, удельный вес в структуре заболеваемости новорожденных — 2,17%. Общая летальность от этого заболевания составляет 0,65%, среди недоношенных — 3,95%. В структуре перинатальной смертности гемолитическая болезнь новорожденных занимает пятое место — 2,5% [1]. Из всех клинических форм наиболее часто и тяжело заболевание протекает при резус-конфликте [2–4].

В настоящее время перспективным в профилактике тяжелых форм заболевания является раннее обнаружение признаков гемолитической болезни плода. Наиболее точным методом раннего выявления заболевания служит исследование крови плода (группы крови, резус-фактора, уровня гемоглоби-

на, гематокрита), полученной путем кордоцентеза, проводимым с начала 18 недели беременности [5]. При прогрессировании анемии у плода современным методом лечения гемолитической болезни считается внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, позволяющее повысить уровень гемоглобина, гематокрита, снизить риск отечной формы заболевания и пролонгировать беременность [1].

Цель: выявить особенности морфологии эритроцитов у новорожденных, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни плода по резус-фактору.

Характеристика детей и методы исследования

Основную группу составили 40 новорожденных с гемолитической болезнью по резус-фактору. Критерии включения: наличие гемолитической болезни плода по резус-фактору, потребовавшей проведения внутриутробного внутрисосудистого переливания крови. Критерии исключения: несоответствие критериям включения.

У наблюдаемых новорожденных основной группы анализировались сроки и кратность внутриутробного внутрисосудистого переливания крови, основные антропометрические показатели при рождении, оценка по шкале Апгар, результаты определения группы крови, фиксированных антиэритроцитарных антител,

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:42–45

Адрес для корреспонденции: Иванова Анастасия Викторовна — аспирант отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Уральского НИИ охраны материнства и младенчества

Захарова Светлана Юрьевна — д.м.н., проф., вед. научн. сотр. того же отделения

Пестряева Людмила Анатольевна — к.м.н., зав. клинко-диагностической лабораторией того же учреждения

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д.1

сроки и кратность операции заменного переливания крови после рождения, сроки и кратность гемотрансфузий после рождения, результаты лабораторного исследования.

Группу сравнения составили 40 новорожденных, сопоставимых по сроку гестации, не имеющих признаков гемолитической болезни.

Исследование гемограмм проводилось на анализаторе «ABX Micros 60-OT 18», газовый состав крови определялся на анализаторе «ABL 700». Определение группы крови, резус-фактора, фиксированных антиэритроцитарных антител осуществляли гелевым методом.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2010 для Windows, «Statistica 10». Различия считались достоверными, если уровень значимости не превышал 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Показанием для проведения внутриутробного внутрисосудистого переливания крови являлись увеличение максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода выше 1,5 МоМ по отношению к средней, характерной для срока беременности, снижение показателей гемоглобина и гематокрита на 15% и более по отношению к гестационной норме. В среднем первая операция внутриутробной гемотрансфузии проводилась в сроке 25 ± 4 нед гестации. Для гемотрансфузии использовались свежие отмытые эритроциты доноров 0(I) группы Rh(–). Необходимость повторных операций определялась сроком беременности, уровнем постоперационного показателя гематокрита, расчетной скоростью снижения гематокрита после гемотрансфузии, максимальной систолической скоростью кровотока в средней мозговой артерии пло-

да. Кратность гемотрансфузий в группе оказалась различной. Так, 15 (37%) детей получили внутриутробную гемотрансфузию однократно, 7 (18%) – двукратно, 7 (18%) – трехкратно, 11 (27%) – четырехкратно и более.

Все наблюдаемые дети родились недоношенными путем кесарева сечения, в том числе 29 (73%) детей в сроке гестации 33–34 нед, 11 (8%) – в сроке 35–36 нед. Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни 6 ± 1 балл, на 5-й минуте жизни 7 ± 1 балл. Таким образом, как правило, наблюдаемые дети имели при рождении признаки перенесенной гипоксии.

Основные антропометрические показатели детей основной группы при рождении: масса $2552,5 \pm 294$ г, длина $46,5 \pm 2$ см, окружность головы $31 \pm 1,25$ см, окружность груди $30 \pm 1,4$ см. Все наблюдаемые новорожденные по антропометрическим показателям соответствовали сроку гестации.

Результаты исследования гемограммы у детей основной группы при рождении представлены в таблице 1.

По данным литературы [6], массивное разрушение эритроцитов при гемолитической болезни приводит к развитию у плода нарастающей анемии. Компенсаторно в кровотоке у плода повышается уровень эритропоэтина, что в свою очередь стимулирует гемопоэз, в результате чего появляются очаги экстрамедуллярного кроветворения, в основном в печени и селезенке плода, которые существенно увеличиваются. Экстрамедуллярный гемопоэз характеризуется незавершенностью развития эритроцитов и появлением в циркуляции молодых, незрелых форм красной крови – эритробластов (нормобластов).

В нашем исследовании у наблюдаемых детей выявлено снижение содержания эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита. Наблюдалось изменение показателей морфологии эритроцитов: снижение

Таблица 1. Показатели гемограммы у детей двух групп при рождении

Показатель	Дети, перенесшие внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, $n=40$	Дети группы сравнения, $n=40$	p
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,98 \pm 0,5$	$4,9 \pm 0,4$	
Гемоглобин, г/л	$125 \pm 24,2$	$179,58 \pm 21$	$<0,001$
Гематокрит, %	$36,1 \pm 7,1$	$52,5 \pm 5,7$	$<0,001$
MCH, пг	$30,8 \pm 2,27$	$36,4 \pm 2,02$	$<0,001$
MCV, фл	$89,5 \pm 7,87$	$106,5 \pm 5,01$	$<0,001$
MCHC, г/дл	$36,8 \pm 0,5$	$34,15 \pm 0,7$	$=0,19$
RDW, %	$16,31 \pm 1,6$	$17,8 \pm 1,9$	$=0,08$
Нормобласты, /100 лейкоцитов	$36,5 \pm 7,8$	$1,7 \pm 0,64$	$<0,001$
p50, мм рт.ст.	$29,14 \pm 6,37$	$20,1 \pm 1,5$	$<0,05$
FHbF, %	$67,5 \pm 18$	$74,35 \pm 6,1$	$<0,05$

Примечание. MCH – средний уровень гемоглобина в эритроците; MCV – средний объем эритроцита; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW – показатель анизоцитоза эритроцитов; p50 – парциальное давление кислорода при 50% насыщении крови; FHbF – фракция фетального гемоглобина.

MCV (средний объем эритроцитов) и MCH (средний уровень гемоглобина в эритроците), что свидетельствует об истощении внутриутробного гемопоэза, вызванного гемолизом эритроцитов, а также о наличии популяции эритроцитов донора с более низкими значениями показателей MCV и MCH, являющимися нормой для взрослого человека. При этом показатель MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах), характеризующий степень насыщения эритроцитов гемоглобином, оставался нормальным, так как этот показатель не зависит от объема эритроцита.

Фракция фетального гемоглобина (FhbF) в основной группе детей оказалась сниженной, что было связано с внутриутробными переливаниями донорской крови плоду. Следует отметить, что у детей, перенесших внутриутробную гемотрансфузию 3 раза и более, фракция фетального гемоглобина была более низкой (среднее значение $49,5 \pm 5,5\%$), чем у детей, перенесших гемотрансфузию 1–2 раза (среднее значение $85,5 \pm 2,5\%$). При этом показатель напряжения полунасыщения кислородом в основной группе (p50) был достоверно выше, что говорит о преобладании эритроцитов донора, одним из свойств которых является облегченное освобождение кислорода в тканях. В группе сравнения показатель напряжения полунасыщения кислородом был ниже, что свидетельствует о преобладании фетальных эритроцитов, основной функцией которых является связывание кислорода в достаточном количестве при наличии относительно низкого парциального давления кислорода в крови.

Таким образом, эритроциты донора, циркулирующие в крови плода, не обеспечивают наиболее полную утилизацию кислорода из материнской крови, что может приводить к развитию внутриутробной гипоксии. Однако после рождения и начала самостоятельного дыхания эритроциты донора способствуют лучшей передаче кислорода в ткани, что предотвращает развитие тяжелой тканевой гипоксии в условиях сниженного содержания гемоглобина.

Кроме перечисленного, у новорожденных основной группы определялось достоверно высокое со-

держание нормобластов в периферической крови, что являлось следствием активированного гемопоэза на фоне прогрессирующего течения гемолитической болезни. Содержание лейкоцитов и показатели лейкоцитарной формулы крови соответствовали возрастной норме.

После рождения по абсолютным показаниям 31 (78%) ребенку потребовалось проведение заменного переливания крови, которое выполнялась в среднем в возрасте 4 ч жизни. В повторной гемотрансфузии нуждались 1/3 детей.

Во время госпитализации в отделение патологии новорожденных все наблюдаемые дети получали стандартное лечение гемолитической болезни, включавшее интенсивную (высокодозовую) фототерапию в непрерывном режиме, инфузионную терапию, введение стандартных препаратов иммуноглобулинов, при развитии анемии — введение эритропоэтина, при дефиците железа — препаратов железа. В связи с прогрессированием анемии у 1/2 детей потребовалось проведение дополнительных гемотрансфузий. Длительность пребывания детей, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных в среднем составила $3,81 \pm 1,58$ сут, в отделении патологии новорожденных — $16 \pm 2,75$ сут (от 11 до 23 сут).

У 28 (70%) новорожденных, перенесших внутриутробную гемотрансфузию, при выписке из стационара определялась резус-отрицательная группа крови; у 32 (80%) — выявлены фиксированные антиэритроцитарные антитела. В табл. 2 представлены показатели гемограммы при выписке у детей, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови.

Представленные данные показывают, что средний объем эритроцитов (MCV) и средний уровень гемоглобина в эритроцитах (MCH) оставались сниженными, что свидетельствует о возможном истощении компенсаторно-приспособительных механизмов регуляции гемопоэза и сохранявшемся преобладании эритроцитов донора. Это подтверждается и снижением показателя анизоцитоза (RDW), а также умень-

Таблица 2. Показатели гемограммы у детей двух групп при выписке из отделения патологии новорожденных (14–21-е сутки жизни)

Показатель	Дети, перенесшие внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, n=40	Дети группы сравнения, n=40	p
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,6 \pm 1,0$	$3,6 \pm 0,4$	
Гемоглобин, г/л	$103 \pm 15,5$	$121,36 \pm 17,3$	<0,001
Гематокрит, %	29 ± 9	$33,3 \pm 5,4$	
MCH, пг	$25,12 \pm 6,28$	$33,4 \pm 2,5$	<0,001
MCV, фл	$71 \pm 17,75$	$89,2 \pm 8,5$	<0,05
MCHC, г/дл	$31 \pm 7,7$	$37,7 \pm 3$	<0,05
RDW, %	$12 \pm 3,18$	$19,7 \pm 1,8$	<0,05

шением процентного содержания ретикулоцитов (в среднем $1,25 \pm 0,16$) у детей с гемолитической болезнью новорожденных после внутриутробного внутрисосудистого переливания крови.

Содержание лейкоцитов оставалось в пределах нормы. Отмечался умеренный лимфоцитоз, вероятно, связанный с участием лимфоцитарных клеток в реализации изоиммунного гемоконфликта.

Заключение

Дети, получившие внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, имеют особую морфологию эритроцитов, достоверно различающуюся с показателями детей без гемоконфликта. Выявленные изменения обусловлены внутриутробно развивающейся

и длительно протекающей анемией, а также проводимыми гемотрансфузиями.

Изменения морфологии эритроцитов плода и новорожденного, перенесшего внутриутробную гемотрансфузию, влияют на основную функцию эритроцитов — транспорт кислорода, что обуславливает более высокую чувствительность плода к развитию внутриутробной гипоксии, а новорожденного делает более приспособленным к переходу на самостоятельное дыхание. Учитывая сохраняющиеся особенности морфологии эритроцитов на протяжении первого месяца жизни, дети, получившие внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, входят в группу риска по развитию и длительному течению анемии.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. Савельева Г.М., Курцер М.А., Папанина О.Б. Диагностика, лечение, профилактика гемолитической болезни плода при резус-сенсибилизации. Рос вестн перинатол и педиатр 2006; 6: 73–78. (Savelyeva G.M., Kurtser M.A., Papanin O.B. Diagnosis, treatment, prevention of hemolytic disease of the fetus is RH sensitization. Ros Vestn perinatal i pediater 2006; 6: 73–78.)
2. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие. М: МЕДпресс-информ 2006; 608. (Shabalov N.P. Neonatology. A manual. Moscow: Medpress-inform 2006; 608.)
3. Павлова Н.Г., Айламазян Э.К. Современные представления о патогенезе и ультразвуковой диагностике анемии у плода. Пренатальная диагностика 2007; 3: 172–175. (Pavlova N.G., Ailamazyan E.K. Modern concepts of the pathogenesis and ultrasonic diagnosis of anemia in the fetus. Prenatal'naya diagnostika 2007; 3: 172–175.)
4. Неонатология. Национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володиной. М: Изд-во ГЭОТАР-Медиа 2007; 848. (Neonatology. National leadership. N.N. Volodin (ed.). Moscow: GEOTAR-Media 2007; 848.)
5. Бессонова М.А., Буслаева Г.Н., Никушкин Е.В. и др. Изменения в системе гемостаза у плодов с гемолитической болезнью. Педиатрия 2008; 87: 1: 17–21. (Bessonova M.A., Buslaeva G.N., Nikushkin E.V. et al. Changes in the hemostatic system in fetuses with hemolytic disease. Pediatriya 2008; 87: 1: 17–21.)
6. Babinszki A., Bercowitz R.L. Haemolytic disease of the newborn caused by anti-c, anti-E and anti-Fya antibodies: report of five cases. Prenat Diagn 1999; 19: 6: 533–536.

Поступила 23.03.15

Клиническое значение определения матричных металлопротеиназ у новорожденных с врожденной герпетической инфекцией

С.Н. Бениова, С.Ю. Фиголь, Е.В. Маркелова

Дальневосточный федеральный университет; ГБУЗ «Приморский краевой перинатальный центр»; ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток

Clinical significance of the determination of matrix metalloproteinases in newborns with congenital herpes virus infection

S.N. Beniova, S.Yu. Figol, E.V. Markelova

Far Eastern Federal University; Primorye Territory Perinatal Center; Pacific State Medical University, Vladivostok

Изучена динамика сывороточного уровня матричных металлопротеиназ (ММП-8, ММП-9) у новорожденных детей с перинатальным контактом с вирусом простого герпеса в ранний неонатальный период для разработки критериев ранней доклинической диагностики инфекции и определения степени тяжести патологического процесса. Обследованы 57 детей, рожденных от матерей с хроническим течением герпетической инфекции. Определение ММП-8 и ММП-9 проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением специфических реактивов «R&D Diagnostics Inc» (США). Выявлена различная динамика уровня ММП-8 и ММП-9 в зависимости от сроков появления клинических симптомов врожденной герпетической инфекции. Повышение уровня металлопротеиназ в первые сутки после рождения в плазме крови новорожденных, угрожаемых по развитию герпетической инфекции, можно расценивать как доклинические маркеры проявлений врожденной инфекции. Выраженность изменений уровня сывороточных металлопротеиназ коррелирует с тяжестью течения заболевания.

Ключевые слова: новорожденные дети, матричные металлопротеиназы, ММП-8, ММП-9, герпетическая инфекция.

The time course of changes in the serum levels of matrix metalloproteinases (MMP-8, MMP-9) was studied in neonatal infants after perinatal exposure to herpes simplex virus in the early neonatal period to elaborate criteria for the early preclinical diagnosis of its infection and to define the severity of the pathological process. Fifty-seven infants born to mothers with chronic herpes virus infection were examined. MMP-8 and MMP-9 were determined by a solid-phase enzyme immunoassay using specific reagents (R&D Diagnostics Inc., USA).

Different changes were found in MMP-8 and MMP-9 levels in relation to the onset of clinical symptoms of congenital herpes virus infection. The elevated plasma metalloproteinase levels in the first 24 hours after birth in newborn infants at risk for herpes virus infection may be regarded as preclinical markers for the manifestations of congenital infection. The magnitude of changes in serum metalloproteinase levels correlates with the severity of the disease.

Key words: newborn infants, matrix metalloproteinases, MMP-8, MMP-9, herpes virus infection.

Герпесвирусные инфекции представляют серьезную угрозу для репродуктивного здоровья населения, занимая ведущее место среди причин мертворождаемости, преждевременных родов, младенческой смертности, заболеваемости новорожденных и ранней инвалидизации детей [1, 2]. По данным ряда авторов, у 11–50% новорожденных, рожденных матерями группы высокого инфекционного риска, выявляется внутриутробное инфицирование вирусом простого герпеса (ВПГ), что обуславливает до 45% перинатальных потерь [3, 4].

Однако несмотря на доступность и повсеместное внедрение современных методов диагностики, этиологическая верификация инфекции у новорожденных представляет определенные трудности, в связи с возможностью отсроченной реализации внутриутробной инфекции и особенностями анти-телообразования в неонатальном периоде. Клиническая диагностика только с учетом анамнестических факторов риска реализации инфекции и симптомов манифестации заболевания у новорожденного зачастую невозможна из-за неспецифичности и полиморфности проявлений герпетической инфекции, особенно у недоношенных детей. Доказано, что врожденная герпетическая инфекция у недоношенных детей может протекать стерто, под маской и на фоне хронической внутриутробной гипоксии. При этом системная воспалительная реакция слабо выражена, а признаки инфекционного токсикоза, вызванного ВПГ, трудноотличимы от симптомов полиорганной недостаточности, связанной с неинфекционными причинами [2, 4]. Учитывая, что недооценка тяжести инфекционного процесса в ранний неонатальный период, позднее назначение этиотропной и патогене-

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:46–50

Адрес для корреспонденции: Бениова Светлана Николаевна — д.м.н. проф., зав. кафедрой внутренних болезней Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета

690950 Владивосток, ул. Суханова, д. 8.

Фиголь Сергей Юрьевич — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Приморского краевого перинатального центра

690011 Владивосток, ул. Можайская, д. 16

Маркелова Елена Владимировна — д.м.н., проф., зав. кафедрой патологической физиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета

690002 Владивосток, ул. Острякова, д. 2

нетической терапии существенно ухудшают катамнестические последствия событий перинатального периода, особенно при негрубых отклонениях от нормы у новорожденного, не вызывает сомнения необходимость разработки новых подходов к комплексному решению вопроса о прогнозировании инфекции в неонатальный период.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о потенциальной возможности использования уровня биохимических агентов в качестве маркеров выраженности воспалительной реакции и предикторов прогноза при различной патологии у новорожденных детей. Выявлена ассоциация высокого уровня матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в плазме крови недоношенных новорожденных с наличием цитомегаловируса в цервикальном канале матерей, нарушением кровообращения 2-го типа, более частыми перивентрикулярными кровоизлияниями и внутриутробными пневмониями [5]. Установлена роль матричных металлопротеиназ в формировании бронхолегочной дисплазии, патологии пищеварительного тракта у новорожденных [6, 7].

Принимая во внимание немаловажное значение металлопротеиназ в физиологических и патологических процессах эмбриогенеза, воспаления, ремоделирования ткани и репарации, мобилизации матрикс-связанных факторов роста, разрушения гематоэнцефалитического барьера и лейкоцитарной инфильтрации, представляется перспективным исследование данных маркеров для ранней диагностики и прогнозирования проявлений внутриутробной герпетической инфекции в ранний неонатальный период [8].

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики сыровоточного уровня матричных металлопротеиназ (ММП-8, ММП-9) у новорожденных детей с врожденной герпетической инфекцией в ранний неонатальный период.

Характеристика детей и методы исследования

В открытое проспективное исследование в параллельных группах включены 57 детей, рожденных от матерей с хроническим течением герпетической инфекции в 2012–2014 гг. (Владивостокский клинический родильный дом №2 Приморского краевого перинатального центра). Всем детям было проведено клиничко-биохимическое исследование согласно стандартам, верификация этиологического диагноза выполнялась методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем для обнаружения специфических антител класса IgM и IgG к ВПГ 1-го и 2-го типов, а также методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Материалом для ПЦР-исследования у детей служили кровь, ликвор, отделяемое носоглотки, моча. Оценивали также уровень специфических антител и вирусной нагрузки в сыворотке крови матери. Исследование показателей специфического

иммунитета для определения активности инфекционного процесса у детей проводили повторно с интервалом 1–2 нед.

По результатам клиничко-лабораторных исследований все дети были разделены на две группы. В 1-ю группу включены 27 детей с клиническими проявлениями герпетической инфекции на момент рождения. Новорожденные данной группы имели массу тела от 1050 до 2850 г (среднее значение 2120 ± 380 г), длину от 40 до 58 см, оценку по шкале Апгар при рождении от 3 до 7 баллов, гестационный возраст $36,8 \pm 3,7$ нед. У всех детей была диагностирована генерализованная форма герпетической инфекции, которая проявлялась симптомами поражения нервной системы различной выраженности и степени тяжести (100%), у 4 детей выявлены кисты в головном мозге, у 2 – менингоэнцефалит, у 2 – зарегистрирован порок сердца (функционирующее овальное окно), у 2 – неполный и тотальный ателектаз легких, у 8 – гепатоспленомегалия, у 6 – пневмония, у 2 – врожденный везикулез. У 9 новорожденных регистрировали признаки задержки внутриутробного развития по гипотрофическому варианту I, II и III степени.

В 9 случаях (1/3 детей данной группы) заболевание было вызвано ВПГ 1-го типа, в 15 (55,6%) – ВПГ 2-го типа, у 3 (11,1%) детей выделены вирусы обоих типов.

Во 2-ю группу вошли 30 клинически здоровых при рождении детей. Новорожденные имели не менее 6 баллов по шкале Апгар на 1-й минуте жизни и 8 баллов на 5-й минуте жизни, масса тела в среднем в данной группе составляла 2800 ± 450 г, гестационный возраст $38,0 \pm 2,9$ нед. Клинических проявлений болезни при рождении не регистрировали, однако на 3–5-й день жизни у 11 (36,7%) новорожденных выявлена клиника постнатальной герпетической инфекции. В 4 случаях заболевание протекало в локализованной форме с преимущественным поражением кожи, слизистой оболочки носа и рта. У 7 детей зарегистрированы симптомы, характерные для генерализованной формы болезни: неврологические симптомы, у 6 детей признаки пневмонии, в 5 случаях регистрировали гепатоспленомегалию, у 4 детей – отечный синдром, у 2 – пиелонефрит, у 1 ребенка – энтероколит.

У 3 детей, включенных во 2-ю группу, выявлен ВПГ 1-го типа, у 4 – ВПГ 2-го типа, у 1 ребенка зарегистрирована микст-инфекция.

Контрольную группу составили 20 детей, рожденных здоровыми матерями, с оценкой не менее 8 баллов по шкале Апгар на 1-й минуте жизни и 9 баллов на 5-й минуте жизни. При рождении масса тела в среднем в данной группе составляла 2900 ± 650 г, гестационный возраст $39,2 \pm 2,6$ нед. Двукратное лабораторное исследование специфических маркеров герпетической инфекции у детей контрольной группы положительных результатов не выявило.

Определение содержания ММП-9, ММП-8 в сыворотке крови новорожденных проведено методом

твердофазного иммуноферментного анализа с применением специфических реактивов «R&D Diagnostics Inc.» (США). Обследование осуществляли двукратно: при рождении и на 5–7-е сутки жизни. Кровь для исследования забирали сразу после рождения ребенка из катетеризированной пупочной вены в течение первого часа жизни и на 5–7 сутки из периферической вены.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием общепринятых непараметрических методов с помощью программы MS Excel и лицензионной статистической программы Biostat. Достоверными считались различия между группами при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Доказано, что основными патогенетическими мишенями для герпесвирусов являются короткоживущие клетки с высоким темпом обмена веществ, поэтому герпесвирусы особенно хорошо колонизируют клетки эпителия и слизистых оболочек, крови и лимфатических клеток [9, 10]. Однако наибольшую тропность и цитодеструктивное действие ВПГ проявляют к клеткам нервной системы, что особенно часто наблюдается при генерализованных формах болезни. Внутриутробные герпетические инфекции с антенатальным заражением плода, чаще проявляющиеся диссеминированными формами инфекции, протекают с распространенными поражениями кожи, слизистых оболочек, центральной нервной системы [3, 4, 10]. В настоящем исследовании у всех детей с клиническими проявлениями внутриутробной генерализованной герпетической инфекции при рождении (1-я группа) отмечались признаки поражения нервной системы различной выраженности и степени тяжести, в 29,6% случаев наблюдали поражение легких, в 14,8% — кожи и слизистых оболочек.

Матриксные металлопротеиназы относятся к «индуцируемым» ферментам, транскрипция которых подчиняется ряду факторов-промоторов, в том числе провоспалительным цитокинам, биологически активным веществам, химическим агентам и др. [11–14], продуцируемым патологически пораженными клетками. Кроме того, у ДНК-содержащих вирусов, к которым относится ВПГ, описан механизм кодирования гомологов ряда цитокинов, хемокинов и их рецепторов, играющих ключевую роль в иммунном ответе [9] и, возможно, самостоятельно влияющих на экспрессию матриксных металлопротеиназ в ходе патологического процесса.

Известно, что специфическим субстратом ММП-9 является коллаген IV типа — главный компонент базальной мембраны церебрального эндотелия, а активация ММП-9 сопряжена с миграцией лейкоцитов в ЦНС [11], что позволяет рассматривать данный фермент как один из маркеров перинатального поражения ЦНС, в том числе герпетической этиологии [5, 9], у новорожденных. Кроме того, получены

подтверждения сильного литического потенциала этой металлопротеиназы в отношении фибриллярного коллагена, способствующего протеолизу легочной ткани [12], что ассоциируется с бронхолегочной дисплазией у недоношенных новорожденных [6], а участие ММП-9 в деградации базальной мембраны сосудистой стенки сопровождается развитием отека и геморрагического синдромов у новорожденных [13].

Уровень ММП-9 в плазме пуповинной крови у обследованных нами младенцев (рис.1) был достоверно повышен ($338,5 \pm 55,4$ нг/мл; $p \leq 0,001$) у 24 (88,9%) новорожденных 1-й группы в сравнении с новорожденными контрольной группы ($190,3 \pm 30,0$ нг/мл), тогда как у детей 2-й группы отмечена умеренная тенденция к повышению среднего показателя ($239,9 \pm 42,2$ нг/мл; $p \geq 0,05$) от контрольных значений. Однако индивидуальный анализ уровня ММП-9 у детей данной группы выявил достоверное превышение показателей контрольной группы у 10 (33,3%) из 30 новорожденных.

В динамике при повторном обследовании детей 1-й группы наблюдали повышение уровня плазменной ММП-9 ($389,5 \pm 58,4$ нг/мл), причем интенсивность прироста положительно коррелировала с клиническими проявлениями болезни. Максимальные значения уровня ММП-9 с увеличением показателя в 1,5–2 раза в плазме крови были выявлены у детей с признаками менингоэнцефалита и кистозными поражениями ЦНС. Во 2-й группе у 17 (56,7%) детей значения ММП-9 соответствовали контрольным ($179,4 \pm 39,7$ нг/мл), а в 13 (43,4%) случаях регистрировали значимое повышение показателей до $293,8 \pm 41,4$ нг/мл ($p \leq 0,05$ в сравнении с контрольной группой и с предыдущим исследованием). Необходимо отметить (см. рис.1), что все новорожденные 2-й группы с постнатально развившейся клинической картиной герпетической инфекции (11 пациентов) имели высокие значения ММП-9 (более 240 нг/мл).

Установлена ассоциация между уровнем ММП-9 в сыворотке крови новорожденных с клиническими проявлениями внутриутробной герпетической инфекцией в ранний постнатальный период. Антенатальная реализация инфекционного процесса с регистрацией клинических проявлений болезни при рождении ребенка сопряжена с достоверно высоким уровнем данной металлопротеиназы в первые дни жизни младенца. Разнонаправленность изменений уровня ММП-9 во 2-й группе наблюдавшихся новорожденных обусловлена, вероятно, интранатальным/постнатальным инфицированием детей или повышением перmissивности макрофагов для ВПГ и активной репродукции вируса в этих клетках, что является одним из патогенетических механизмов, детерминирующих чувствительность макроорганизма к герпетической инфекции и способствующих развитию клинических проявлений [9] в условиях адаптации новорожденного к внеутробной жизни.

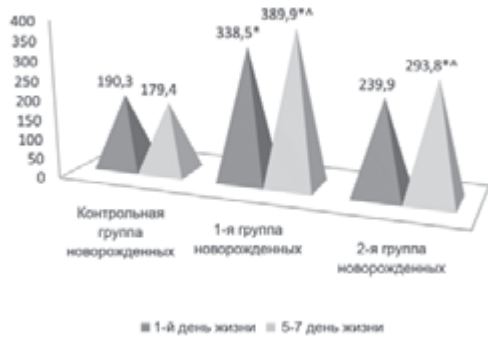


Рис. 1. Динамика уровня ММП-9 в плазме крови (в нг/мл) новорожденных детей с врожденной герпетической инфекцией.

* – Достоверность различий показателей с группой контроля ($p \leq 0,05$);

^ – достоверность различий показателей с предыдущим этапом исследований ($p \leq 0,05$).

ММП-8 (нейтрофильная коллагеназа, коллагеназа-2) является представителем подсемейства коллагеназ и содержится в специфических гранулах полиморфно-ядерных лейкоцитов, играющих существенную роль в фагоцитозе и обладающих высокой способностью к инфильтрации соединительной ткани. Коллагеназы ответственны за деградацию коллагена I, II и III типов, инактивируют фактор свертывания XII. Субстратами для ММП-8 также могут быть нематричные компоненты: плазминоген, фибрин, фибронектин и др. [15].

При исследовании уровня ММП-8 в плазме пуповинной крови у всех новорожденных 1-й и 2-й групп (рис.2) выявлено достоверное превышение показателей, регистрируемых в контроле ($7,3 \pm 2,0$ нг/мл). У новорожденных 1-й группы уровень ММП-8 при рождении составил в среднем $38,5 \pm 15,4$ нг/мл ($p \leq 0,001$), у детей 2-й группы повышение уровня ММП-8 было менее значимым ($18,9 \pm 4,7$ нг/мл), но достоверно отличалось от контрольных значений ($p \leq 0,05$).

В динамике при повторном обследовании детей 1-й группы наблюдали снижение уровня плазменной ММП-8 до $20,5 \pm 5,8$ нг/мл в сравнении с первым этапом исследования, но полученные результаты достоверно отличались от показателей контрольной группы ($p \leq 0,05$). Во 2-й группе при повторном исследовании значения ММП-8 у 12 детей соответствовали контрольным ($9,5 \pm 1,8$ нг/мл). У 18 (60%) детей наблюдали увеличение концентрации ММП-8 до $19,6 \pm 6,4$ нг/мл,

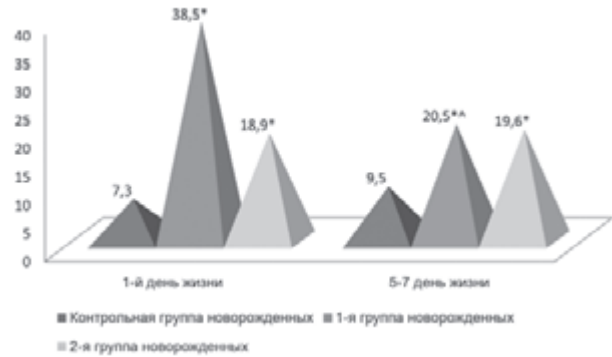


Рис. 2. Динамика уровня ММП-8 в плазме крови (в нг/мл) новорожденных детей с врожденной герпетической инфекцией.

причем в 10 случаях это были дети с постнатальной герпетической инфекцией (см. рис.2).

Вероятно, динамика уровня ММП-8 у новорожденных детей с различными сроками реализации герпетической инфекции на ранних этапах инфекционного процесса сопряжена с ведущей ролью фагоцитов, являющихся одними из основных продуцентов ММП-8 [9, 15].

Заключение

У новорожденных детей с перинатальным контактом по герпетической инфекции выявлена различная динамика уровня ММП-8 и ММП-9 в зависимости от сроков появления клинических симптомов болезни. Высокий уровень исследованных металлопротеиназ в первые сутки после рождения в плазме крови новорожденных, угрожаемых по развитию герпетической инфекции, можно расценивать как доклинические маркеры патологических проявлений врожденной инфекции. Выраженность изменений уровня сывороточных металлопротеиназ коррелирует с тяжестью течения врожденной герпетической инфекции. Подобные исследования у новорожденных немногочисленны, поэтому представляется необходимым и перспективным дальнейшее изучение матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов как потенциальных маркеров реализации внутриутробных инфекций и предикторов их исходов у новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. James S.H., Sheffield J.S., Kimberlin D.W. Mother-to-Child Transmission of Herpes Simplex Virus. J Pediatric Infect Dis 2014; 3: 1: 19–23.
2. Гетия Е.Г. Клинические варианты течения и принципы иммунотерапии врожденных инфекций, вызванных вирусами простого герпеса и цитомегалии, у детей различ-

ного гестационного возраста. Автореферат дисс ...канд. мед.наук. М, 2011; 25. (Getiya E.G. Clinical variants of the course and principles of immunotherapy of congenital infections, herpes simplex virus and cytomegalovirus in children of different gestational age. Avtoref. dis ... k.m.n. Moscow 2011; 25.)

3. Санталова Г.В., Гасилина Е.С., Валеева Г.Р. и др. Оценка состояния здоровья детей, рожденных от герпесинфицированных матерей. Бюллетень медицинских интернет-конференций 2013; 3: 1: 20. (Santalova G.V., Gasilina E.S., Valeeva G.R. et al. Assessment of health status of children born to mothers infected with herpes. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsij 2013; 3: 1: 20.)
4. Кравченко Л.В. Клинико-патогенетические аспекты герпесвирусных инфекций у детей первых месяцев жизни. Автореферат дис...канд.мед.наук. Ростов-на-Дону 2009; 27. (Kravchenko L.V. Clinico-pathogenetic aspects of herpesvirus infections in children during the first months of life. Avtoref. dis ... k.m.n. Rostov-on-Don 2009; 27.)
5. Фадеева Н.И., Ховалыг Н.М., Ремнева О.В. Оксидантно-антиоксидантный статус недоношенных новорожденных с перинатальными поражениями центральной нервной системы. Росс вестн перинатол и педиат 2010;55:3:26–30. (Fadeeva N.I., Khovalyg N.M., Remniova O.V. Oxidant-antioxidant status in preterm infants with perinatal lesions of the central nervous system. Ross vestn perinatol i pediat 2010; 55: 3: 26–30.)
6. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Бершова Т.В. и др. Матриксные металлопротеиназы как биомаркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей. Пульмонология 2009;4:80–84. (Davydova I.V., Yatsyk G.V., Bershova T.V. et al. Matrix metalloproteinases biomarkers formation of bronchopulmonary dysplasia in children. Pul'monologiya 2009; 4: 80–84.)
7. Хворостов И.Н., Дамиров О.Н., Смирнов И.Е. и др. Кальпротектин и матриксные металлопротеиназы при язвенно-некротическом энтероколите у новорожденных детей. Росс педиатр журн 2013;6:37–44. (Khvostov I.N., Damirov O.N., Smirnov I.E. et al. Calprotectin and matrix metalloproteinases in the necrotizing enterocolitis in newborn infants. Ross pediater zhurn 2013; 6: 37–44.)
8. Кореновский Ю.В., Ельчанинова Е.А., Фадеев Н.И. Матриксная металлопротеиназа-9, супероксиддисмутаза и перекисное окисление липидов у недоношенных новорожденных с перинатальной гипоксией. Бюллетень сибирской медицины 2011; 10: 2: 26–29. (Korenovskii Yu.V., Elchaninova E.A., Fadeev N.I. Matrix metalloproteinase-9, superoxide dismutase and lipid peroxidation in preterm infants with perinatal hypoxia. Byulleten' sibirskoj meditsiny 2011; 10: 2: 26–29.)
9. Собчак Д.М., Волский Н.Е., Свинцова Т.А. и др. Иммунная система человека и особенности патогенеза герпетической инфекции (обзор). Современные технологии в медицине 2014; 6: 3: 118–127. (Sobchak D.M., Volsky N.E., lead T.A. et al. The human immune system and especially the pathogenesis of herpes infection (Review). Sovremennye tekhnologii v meditsine 2014; 6: 3: 118–127.)
10. Bostikova V., Salavec M., Smetana J. et al. Infections caused by human alpha herpes viruses. Epidemiol Microbiol Immunol 2014; 63: 3: 205–212.
11. Yang Y., Hill J.W., Rosenberg G.A. Multiple roles of metalloproteinases in neurological disorders. Prog Mol Biol Transl Sci 2011; 99: 241–263.
12. Elkington P.T., Friedland J.S. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology. Thorax 2006; 61: 259.
13. Попова И.Г., Назаров С.Б., Филькина Е.В. и др. Эндотелиальная функция в период ранней постнатальной адаптации доношенных новорожденных детей. Педиатрия 2013; 92: 2: 16–21. (Popova I.G., Nazarov S.B., Filkina E.V. et al. Endothelial function in early postnatal adaptation and full-term newborns. Pediatriya 2013; 92: 2: 16–21.)
14. Ashlin T.G., Buckley M.L., Salter R.C. et al. The anti-atherogenic cytokine interleukin-33 inhibits the expression of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-1, -4 and -5 in human macrophages. Int J Biochem Cell Biol 2014; 46: 113–123.
15. Paim L.R., Schreiber R., Matos-Soura J.R. et al. Oxidized low-density lipoprotein, matrix- metalloproteinase-8 and cecotid atherosclerosis in spinal cord injured subjects. Atherosclerosis 2013; 231: 2: 341–345.

Поступила 09.07.15

Особенности клинических проявлений открытого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных детей

Е.М. Спивак, Т.Н. Николаева, А.М. Климачев

ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России;
ГУЗ ЯО «Детская клиническая больница № 1», Ярославль

Specific features of the clinical manifestations of patent ductus arteriosus in extremely premature newborns

Е.М. Spivak, Т.Н. Nikolaeva, А.М. Klimachev

Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia; Children's Clinical Hospital One, Yaroslavl

Цель работы — установить клинико-функциональные особенности глубоконедоношенных новорожденных с открытым артериальным протоком и прогностические критерии его функционирования после 72 ч постнатальной жизни для определения тактики дифференцированного лечения этой категории больных.

Наблюдали 69 глубоконедоношенных новорожденных с очень низкой ($n=37$) и экстремально низкой ($n=32$) массой тела и открытым артериальным протоком. Проведено общеклиническое, неврологическое лабораторное и инструментальное обследование. Установлено, что гемодинамически значимый открытый артериальный проток к 3-му дню жизни определялся в 79,7% случаев, к 5-м суткам жизни в 50,9% и в конце неонатального периода в 15,9% случаев. Выявлены особенности этих больных по сравнению с пациентами, имеющими гемодинамически незначимый вариант. Для них характерен меньший гестационный возраст, более низкая оценка по шкале Апгар, неврологические расстройства, наличие влажных хрипов и крепитации, усиление рисунка легких за счет интерстициального и сосудистого компонентов, склонность к тромбоцитопении, достоверно более высокие средние значения диастолического и систолического диаметров полости левого желудочка, левого предсердия, правого желудочка, корня аорты. Разработана методика прогнозирования неблагоприятной динамики открытого артериального протока.

Заключение. Учет клинико-функциональных особенностей глубоконедоношенных новорожденных детей позволяет прогнозировать длительную персистенцию у них открытого артериального протока, что важно для определения терапевтической тактики.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенность, артериальный проток.

Objective: to establish the clinical and functional characteristics of extremely premature newborn infants with patent ductus arteriosus and prognostic criteria for its function after 72 hours of postnatal life to determine a differentiated treatment policy for this category of patients.

Sixty-nine extremely premature neonates with very low ($n=37$) and extremely low ($n=32$) birth weight and patent ductus arteriosus were followed up. Physical, neurological, laboratory, and instrumental examinations were performed. It was established that hemodynamically significant patent ductus arteriosus was detectable in 79.7% of the cases on day 3 of life, in 50.9% on day 5, and in 15.9% at the end of the neonatal period. Specific features were found in these patients compared to patients with hemodynamic insignificant patent ductus arteriosus. They showed a lower gestational age, lower Apgar scores, neurological disorders, moist rale, and crepitation, an increased lung pattern due to interstitial and vascular components, as well as a propensity to have thrombocytopenia, the significantly higher mean values of the diastolic and systolic diameters of the left ventricle, left atrium, right ventricle, and aortic root. A procedure was developed to predict a poor trend in patent ductus arteriosus.

Conclusion. Taking into account the clinical and functional characteristics of extremely premature neonatal infants permits the long-term persistence of patent ductus arteriosus to be predicted in them, which is of importance in defining a therapeutic policy.

Key words: newborns, prematurity, arterial duct.

Актуальность проблемы постнатального функционирования артериального протока у недоношенных новорожденных детей для современной практической неонатологии обусловлена тем, что эта фетальная коммуникация значительно отягощает гемодинамику и служит фактором развития ряда тяжелых патологиче-

ских состояний, наиболее частыми из которых являются внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит, ретинопатия, что требует особых условий выхаживания и коррекции данной фетальной коммуникации [1, 2].

Наиболее тяжелые, жизнеугрожающие ситуации возникают при открытом артериальном протоке в периоде новорожденности у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой при рождении. В связи с тяжестью состояния около 1/3 новорожденных менее 30 нед гестации по жизненным показаниям нуждаются в медикаментозной стимуляции закрытия артериального протока или хирургическом вмешательстве методом эндоскопического клипирования.

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:51–55

Адрес для корреспонденции: Спивак Евгений Маркович — д.м.н., проф. кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней Ярославского государственного медицинского университета.

Николаева Татьяна Никитична — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой 150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5.

Климачев Алексей Михайлович — к.м.н., врач диагностического отделения Детской клинической больницы № 1 150003 Ярославль, проспект Ленина, д. 12/76.

Для медикаментозной коррекции гемодинамически значимого открытого артериального протока в настоящее время используется инъекционная форма ибупрофена. Существуют убедительные доказательства его высокой эффективности, однако имеются данные о возможности развития осложнений, связанных с ухудшением перфузии в региональных артериях, приводящих к формированию внутрижелудочковых кровоизлияний, острой почечной недостаточности, некротизирующего энтероколита [3–5]. Перечисленные выше обстоятельства обуславливают практическую значимость дальнейших исследований, посвященных клиническим аспектам функционирования артериального протока у глубококондоношенных детей.

Цель работы — изучить клинико-функциональные особенности глубококондоношенных новорожденных с открытым артериальным протоком и разработать значимые прогностические критерии его функционирования после 72 ч постнатальной жизни для выделения группы новорожденных с высоким риском длительной персистенции протока, имеющих показания к медикаментозной коррекции.

Характеристика детей и методы исследования

Материалом для работы послужили данные наблюдения за 69 глубококондоношенными новорожденными (27 мальчиков и 42 девочки) с открытым артериальным протоком, среди которых 37 имели очень низкую и 32 — экстремально низкую массу тела. Все больные находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных Областного перинатального центра.

Исследование проводилось с информированного согласия родителей, которые перед началом работы были ознакомлены с его целью и задачами. Методология исследования была утверждена Этическим комитетом Ярославского государственного медицинского университета. Критериями исключения пациентов из исследования были наличие у них неонатального сепсиса, внутрижелудочковых кровоизлияний 3–4-й степени, тяжелых пневмоний, некротизирующего энтероколита, пороков развития.

Программа обследования включала оценку анамнестических данных, общеклинический и неврологический осмотры по стандартной схеме, принятой в неонатологии, лабораторные исследования (анализы показателей гемограммы, мочи, газов крови, кислотно-щелочного состояния), пульсоксиметрию, рентгенографию органов грудной клетки, осмотр окулиста, нейросонографию, доплерографию магистральных артерий головного мозга. Всем пациентам в динамике осуществляли эхокардиографию (ЭхоКГ) в 1-е, в конце 3-х, начале 5-х и на 28 — 30-е сутки жизни.

Цифровой материал обработан математически с применением пакета прикладных программ StatPlus 2009.

Результаты и обсуждение

При исходном обследовании (1-е сутки жизни) открытый артериальный проток функционировал у всех глубококондоношенных новорожденных. К концу 3-го дня жизни у большинства из них (79,7 %) определялся гемодинамически значимый вариант протока. В дальнейшем, к 5-му дню жизни, практически у каждого четвертого из этих пациентов (23,6%) он закрылся, у 25,5% уменьшился и стал гемодинамически незначимым, но у каждого второго ребенка (50,9%) сохранялся гемодинамически значимый вариант протока. К концу периода новорожденности, по нашим наблюдениям, гемодинамически значимый открытый артериальный проток регистрировался в 15,9% случаев.

По результатам оценки динамики открытого артериального протока к 5-м суткам постнатальной жизни был выделены две группы детей. В 1-ю (основную) вошли 28 пациентов с гемодинамически значимым протоком, во 2-ю (сравнения) — 41 ребенок с гемодинамически незначимым протоком. Группы были сопоставимы в отношении частоты неблагоприятных факторов анте- и интранатального анамнеза, в также суточных объемов получаемой жидкости. Это позволило осуществить сравнение клинико-функциональных показателей у глубококондоношенных новорожденных двух групп.

По результатам нашего исследования (табл. 1) установлено, что гемодинамически значимый открытый артериальный проток ассоциируется с более низкими значениями гестационного возраста и тяжелой асфиксией в родах, что согласуется с данными, полученными другими авторами [5, 6]. Тяжелое общее состояние пациентов основной группы требовало проведения им искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в родильном зале (78,6%) с высокой концентрацией кислорода в воздушной смеси.

Ведущими в клинической картине у абсолютного большинства пациентов были неврологические расстройства, отражающие синдром угнетения ЦНС в виде отсутствия адекватной реакции на осмотр, ослабления или отсутствия крика, гипо- или арефлексии, выраженной мышечной гипотонии, исчезновения сосательного рефлекса. Частота и степень указанных нарушений были достоверно выше в основной группе.

Характерные для открытого артериального протока клинические симптомы, такие как типичный систоло-диастолический шум, изменения артериального давления и периферического пульса, признаки недостаточности кровообращения, у глубококондоношенных новорожденных детей, по нашим данным, в абсолютном большинстве случаев не регистрируются, что указывает на их малую диагностическую значимость.

Для гемодинамически значимого варианта протока характерно появление в легких физикальных

изменений в виде мелкопузырчатых влажных хрипов и крепитации. При рентгенографии органов грудной клетки у 2/3 этих больных выявлялось усиление рисунка легких за счет интерстициального (64,3%) или сосудистого (67,9%) компонентов. Указанные изменения, по-видимому, связаны как с респираторным дистресс-синдромом, так и с гемодинамическими нарушениями вследствие шунтирования крови из аорты в легочный ствол.

В общеклиническом анализе крови у детей 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы отмечены более низкие показатели числа эритроцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита и достоверное снижение количества тромбоцитов. Мы связываем это с усиленным потреблением красных кровяных пластинок для формирования тромбоцитарной пробки, что является одним из механизмов облитерации открытого артериального протока. Показано, что тромбоцитопения может быть фактором персистенции протока у глубококондоношенных новорожденных [7].

При оценке показателей ЭхоКГ с целью нивелирования влияния индивидуальных особенностей физического развития на кардиоморфометрические параметры мы сопоставляли не абсолютные их значения, а отношения к массе тела (табл. 2). Установлено, что у пациентов с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком отмечаются достоверно более высокие средние значения диастоли-

ческого и систолического диаметров полости левого желудочка, левого предсердия и правого желудочка. Это отражает нарушения внутрисердечной и центральной гемодинамики, обусловленные наличием значительного лево-правого сброса крови. Относительное расширение выходного отдела аорты в этих условиях способствует поддержанию адекватного системного кровообращения.

Отсутствие у больных с гемодинамически значимым вариантом явных клинических признаков недостаточности кровообращения ассоциировалось с сохраненными параметрами насосной и сократительной функции миокарда (ударный и минутный объемы и индексы кровообращения, фракция выброса). Не установлено межгрупповых различий в показателях артериального давления и удельного периферического сопротивления, а также линейных скоростей кровотока в магистральных сосудах.

Учитывая наличие значимых различий в клинической картине и гемодинамической характеристике больных детей 1-й и 2-й групп, на основании процедуры последовательного статистического анализа А.Вальда мы установили коэффициенты информативности признаков (в баллах), позволяющих на 3-и сутки жизни глубококондоношенного ребенка прогнозировать персистенцию у него гемодинамически значимого открытого артериального протока на 5-й день жизни (табл. 3). При сумме баллов более 10 делается заключение об отнесении

Таблица 1. Результаты обследования глубококондоношенных новорожденных детей с различными вариантами открытого артериального протока (ОАП)

Показатель	Вариант ОАП	
	гемодинамически незначимый	гемодинамически значимый
Гестационный возраст, нед	28,4 ± 0,2	26,7 ± 0,3*
Оценка по шкале Апгар ≤ 4 баллов, %	43,9	67,8*
ИВЛ в родильном зале, %	51,2	78,6*
Резкое ослабление или отсутствие крика ¹ , %	27,3	70,6 [#]
Общее угнетение при осмотре ¹ , %	24,2	52,9*
Рефлексы резко ослаблены или отсутствуют, %	24,4	60,7 [#]
Резкое снижение мышечного тонуса, %	2,4	17,9*
Отсутствие сосания, %	87,8	96,4
«Мраморность» кожи, %	12,2	32,2*
Влажные хрипы или крепитация, %	14,6	42,9**
Усиление легочного рисунка, %: интерстициальный компонент	22,0	64,3 [#]
сосудистый компонент	34,1	67,9 [#]
Количество эритроцитов, ·10 ¹² /л	4,3 ± 0,1	4,1 ± 0,1
Гемоглобин, г/л	173,0 ± 4,5	165,6 ± 5,6
Гематокритное число, %	49,6 ± 1,3	47,2 ± 2,1
Количество тромбоцитов, ·10 ⁹ /л	198,0 ± 15,5	152,6 ± 16,1*

Примечание — Оценивались дети, не находящиеся на ИВЛ в момент обследования. Здесь и в табл. 2: *, ** и [#] — достоверные межгрупповые различия при $p < 0,05$; $< 0,01$ и $< 0,005$ соответственно.

Таблица 2. Эхокардиографические показатели глубоконедоношенных новорожденных детей с различными вариантами открытого артериального протока (ОАП)

Показатель	Вариант ОАП	
	гемодинамически незначимый	гемодинамически значимый
Конечный диастолический размер левого желудочка на 1 кг массы	10,4 ± 0,3	11,9 ± 0,6*
Конечный систолический размер левого желудочка на 1 кг массы	5,6 ± 0,2	6,5 ± 0,4*
Размер левого предсердия на 1 кг массы	6,5 ± 0,2	8,0 ± 0,5**
Размер правого желудочка на 1 кг массы	3,7 ± 0,2	4,8 ± 0,4*
Диаметр аорты на 1 кг массы	5,9 ± 0,2	7,0 ± 0,6*
Ударный объем, мл	2,46 ± 0,14	2,14 ± 0,18
Минутный объем, л	0,373 ± 0,022	0,326 ± 0,027
Ударный индекс, мл/м ²	23,0 ± 1,2	21,8 ± 1,4
Сердечный индекс, л/мин · м ²	3,50 ± 0,20	3,32 ± 0,20
Фракция выброса, %	80,8 ± 0,6	79,9 ± 0,6

Таблица 3. Прогностические признаки персистенции открытого артериального протока после 72 ч жизни у глубоконедошенных новорожденных детей

Признак	Прогностический коэффициент, балл
Гестационный возраст <27 нед	6,8
Оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты жизни ≤ 4 баллов	1,8
Резкое ослабление или отсутствие рефлексов новорожденного	4,0
«Мраморность» кожи	4,0
Пастозность или отечность мягких тканей	2,0
Влажные хрипы или крепитация	5,0
Усиление легочного рисунка: интерстициальный компонент	4,8
сосудистый компонент	3,0
КДР ЛЖ/кг >13,2	4,7
ЛП/кг >8,7	11,8
ПЖ/кг >6,0	6,8

Примечание. КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ПЖ — правый желудочек.

пациента к группе высокого риска в отношении сохранения гемодинамически значимого варианта к 5-м суткам жизни, что позволяет своевременно решать вопрос о необходимости медикаментозной коррекции открытого артериального протока. Применение данной таблицы позволяет осуществить прогноз длительного сохранения этой фетальной коммуникации в 85,7% случаев.

Выводы

У 4/5 глубоконедошенных новорожденных детей после 72 ч постнатальной жизни регистрируется гемодинамически значимый открытый артериальный проток. На 5-е сутки он сохраняется у каждого второго, а к концу неонатального периода — у 15,9% пациентов.

Дети с этим вариантом протока по сравнению с пациентами, имеющими гемодинамически незначимый открытый артериальный проток, характеризуются меньшим гестационным возрастом, более низкой оценкой по шкале Апгар, выраженным синдромом угнетения ЦНС, появлением влажных хрипов и крепитации в легких, усилением легочного рисунка на рентгенограмме, тромбоцитопенией, дилатацией левого и правого желудочков, левого предсердия, корня аорты.

Критериями отнесения глубоконедошенного новорожденного ребенка к группе пациентов с высоким риском длительной персистенции гемодинамически значимого открытого артериального протока являются: гестационный возраст менее 27 нед, оценка по шкале Апгар I ≤ 4 баллов, резкое ослаб-

ление или отсутствие рефлексов новорожденного, «мраморность» кожи, пастозность или отечность мягких тканей, влажные хрипы или крепитация в легких, усиление легочного рисунка за счет сосудистого и/или интерстициального компонента,

а также увеличение эхокардиографических показателей: конечный диастолический размер левого желудочка/кг массы > 13,2, размер левого предсердия/кг массы > 8,7 и размер правого желудочка/кг массы > 6,0.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. Волянюк Е.В. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных. Практическая медицина 2010; 6: 73–75. (Voljanjuk E.V. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. Prakticheskaja medicina 2010; 6: 73–75.)
2. Дяттерева М.В., Батищева И.Н., Воронцова Ю.Н. и др. Клинико-патогенетические особенности функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных детей и современные подходы к выбору тактики ведения. Вopr практич педиатр 2012; 7: 42–51. (Djagtereva M.V., Batishheva I.N., Voroncova Ju.N. et al. Clinical-pathogenic peculiarities of the functioning of the arterial ductus in preterm neonates and modern approaches to the choice of tactics. Vopr praktich pediatr 2012; 7: 42–51.)
3. Дегтярев Д.Н., Крючко Д.С., Антонов А.Г. и др. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. М, 2009; 34. (Degterev D.N., Krjuchko D.S., Antonov A.G. et al. The records of premature infants with hemodynamically significant functioning arterial ductus. Moscow 2009; 34.)
4. Крючко Д.С., Антонов А.Г., Ленюшкина А.А. и др. Современные представления об открытом артериальном протоке у новорожденных. Педиатрия 2011; 1: 130–136. (Krjuchko D.S., Antonov A.G., Lenjushkina A.A. i dr. Modern ideas about the open arterial ductus in newborns. Peditrija 2011; 1: 130–136.)
5. Cheng Han Lee, Hsiao-Neng Chen, Long-Yen Tsao et al. Oral ibuprofen versus intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. Pediatrics and Neonatology 2012; 6: 346–353.
6. Прахов А.А. Неонатальная кардиология. Нижний Новгород, 2008; 388. (Prahov A.A. Neonatal cardiology. Nizhnij Novgorod, 2008; 388.)
7. Hamrick S.E., Hansmann G. Patent Ductus arteriosus of preterm infant. Pediatrics 2010; 5: 1020–1030.

Поступила 19.05.15

Клинический полиморфизм синдрома Олгрова (синдром «трех А») у детей, возможности ранней диагностики и подходы к терапии

Е.В. Тозлиян, В.С. Сухоруков, Е.Ю. Захарова, М.Н. Харабадзе

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва

Clinical polymorphism of Allgrove (triple-A) syndrome in children: Possibilities for early diagnosis and approaches to therapy

E.V. Tozliyan, V.S. Sukhorukov, E.Yu. Zakharova, M.N. Kharabadze

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; Research Center for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Представлены данные литературы, отражающие проявления, вопросы диагностики и методы лечения редкого наследственного заболевания — синдрома Олгрова у детей. Подчеркнуты основные трудности при проведении дифференциального диагноза и установлении истинного диагноза этого тяжелого заболевания. Представлены собственные клинические наблюдения. Особое внимание уделено клинической симптоматике заболевания и методам диагностики, среди которых наиболее значима ДНК-диагностика. У пробандов выявлены мутации в гене AAAS: в одном случае описанная в международной базе данных по мутациям HGMD (CM 10151) мутация c.856 C>T (p.Arg286Term) в гомозиготном состоянии; в другом случае — изменение нуклеотидной последовательности c.709 delC, не описанное в базах данных по мутациям и полиморфизмам, приводящее к преждевременной терминации белка. Показана недостаточная информированность клиницистов о синдроме Олгрова и важность междисциплинарного подхода.

Ключевые слова: дети, синдром Олгрова, синдром «трех А», надпочечниковая недостаточность, алакримия, ахалазия кардии пищевода, ДНК-диагностика, ген AAAS, лечение, профилактика.

The paper gives the data available in the literature, which reflect the manifestations, diagnosis, and treatments of the rare inherited disease Allgrove syndrome in children. Emphasis is placed on major difficulties in the differential and true diagnosis of this severe disease. The authors describe their clinical cases. Particular emphasis is laid on the clinical symptoms of the disease and on its diagnostic methods, among which the DNA diagnosis is of most importance. The probands were found to have mutations in the AAAS gene: in one case there was a mutation (c.856 C>T, p.Arg286Term) in homozygous state, which is described in the International Human Mutation Database (CM 10151); in other case there was a change in nucleotide sequence (c.709 delC), which is undescribed in the mutation and polymorphism databases and which leads to premature termination of the protein. It is shown that awareness of Allgrove syndrome among clinicians is low and the interdisciplinary approach is of importance.

Key words: children; Allgrove syndrome; Triple-A syndrome; adrenal insufficiency; alacrimia; achalasia of the esophageal cardia; DNA diagnosis; AAAS gene; treatment; prevention.

Синдром Олгрова (Allgrove syndrome), или синдром «трех А» (Triple-A syndrome), описан впервые английским педиатром-эндокринологом J. Allgrove в 1978 г. [1]. Это редкое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, поражением нескольких органов и систем. Классический синдром, описанный J. Allgrove, характеризуется триадой признаков:

- алакримия (Alacrimia) — отсутствие слез;
- ахалазия (Achalasia) — нарушение моторики пищевода с функциональной обструкцией его дистальной части;
- аддисонизм (Adrenal insufficiency) — хроническая надпочечниковая недостаточность.

Также характерны различные симптомы поражения центральной, периферической и вегетативной нервных систем, которые могут развиваться через годы и даже десятилетия после ранних симптомов. С учетом частых вегетативных нарушений (Autonomic) некоторые авторы говорят о синдроме «четырёх А» [2]. Однако в литературе сообщается о случаях наличия двух симптомов (2A-syndrome), а также пяти симптомов (5A-syndrome), в том числе амиотрофии и других неврологических проявлений [3, 4]

Причиной данного заболевания являются мутации гена AAAS. В 1996 г. ген картировали в локусе 12q13 (на длинном плече хромосомы 12, участке 13) [5]. В 2000 г. A. Tullio-Pelet и соавт. уточнили локус (12q13.13), идентифицировали ген AAAS, изучили его структуру [6]. Ген содержит 16 экзонов, коди-

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:56–63

Адрес для корреспонденции: Тозлиян Елена Васильевна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории общей патологии, эндокринолог Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., руководитель той же лаборатории

Харабадзе Малвина Нодариевна — к.м.н., зав. отделением психоневрологии и наследственных заболеваний с поражением ЦНС и нарушением психики у детей того же учреждения

125412 Москва, Талдомская ул., д. 2

Захарова Екатерина Юрьевна — д.м.н., руководитель лаборатории генетики наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра РАМН

115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

рующих 546 аминокислот белка ALADIN (Alacrimia-Achalasia-aDrenal Insufficiency Neurologic disorder), принадлежащего к семейству регуляторных белков. Его функция не до конца ясна и продолжает изучаться. Ген экспрессируется во многих тканях организма, но наиболее высоко в надпочечниках, желудочно-кишечном тракте и мозге [7, 8], что объясняет многосистемность поражения.

Клиническая картина синдрома Олгрова разнообразна [9], варьируют симптомы, выраженность, возраст и последовательность появления симптомов. Частота различных проявлений при данном заболевании представлена в таблице.

Алакрия (гипоалакрия) — самый ранний и постоянный признак, морфологической основой которого является атрофия (гипоплазия) слезных желез (рис. 1). Алакрия может осложниться кератопатией вплоть до изъязвления роговицы, но чаще протекает бессимптомно и обнаруживается в разном возрасте при целенаправленном расспросе и обследовании. Для объективной оценки слезоотделения используют пробу Ширмера: согнутый конец полоски фильтровальной бумаги закладывается за нижнее веко и через 5 мин измеряют смоченный участок. В норме его длина не менее 15 мм (у пожилых 10 мм), смачивание менее чем на 5 мм — признак патологии.

Второй по частоте симптом (75% случаев) — **ахалазия кардии**: нарушение моторики пищевода, при котором сфинктер кардии при глотании расслабляется не полностью и перистальтика пищевода отсутствует, что ведет к функциональной обструкции его дистального отдела. Гистологическим его проявлением служит выраженное уменьшение количества или отсутствие нейронов межмышечного сплетения пищевода. Возраст проявления — от младенческого и раннего детского до 15–16 лет.

Хроническая надпочечниковая недостаточность является 100% признаком синдрома Олгрова и обусловлена резистентностью рецепторов к адренокортикотропному гормону (АКТГ). Преобладает глюкокортикоидная недостаточность, минералокортикоидная недостаточность имеет место лишь в 10–15% случаев. Неукротимая рвота и потеря массы, развивающиеся у пациен-



Рис. 1. МРТ головного мозга мальчика 10 лет с синдромом Олгрова (стрелками показана гипоплазия слезных желез).

тов с синдромом Олгрова, чаще связаны с ахалазией кардии и не являются признаками минералокортикоидной недостаточности. В связи с этим необоснованно назначаются препараты минералокортикоидов. Исследование уровня калия, натрия и активности ренина плазмы необходимо проводить всем пациентам. Дифференциальная диагностика основана на нормальных показателях электролитов крови и нормальной активности ренина плазмы.

Чаще хроническая надпочечниковая недостаточность развивается постепенно на первом–втором десятилетии жизни, когда уже есть другие симптомы болезни, но бывает и первым признаком, причем может манифестировать тяжелой гипогликемией и шоком. Вместе с тем даже в пожилом возрасте хроническая надпочечниковая недостаточность иногда протекает латентно. Всем больным с синдромом Олгрова, особенно детям, необходим регулярный контроль функции надпочечников для назначения своевременной заместительной терапии и профилактики жизнеугрожающих состояний.

Таблица. Клинические проявления синдрома Олгрова

Признак	Частота встречаемости, %
Алакрия (синдром “сухого глаза”)	100
Ахалазия кардии	75
Глюкокортикоидная недостаточность (резистентность к адренокортикотропному гормону — АКТГ)	100
Минералокортикоидная недостаточность	10
Неврологические нарушения (автономная нейропатия; периферическая нейропатия; атрофия зрительных нервов)	30
Гиперкератоз ладоней и стоп	20

Неврологические проявления многообразны. Типичными являются следующие состояния: синдром бульбоспинальной амиотрофии, мотосенсорная полинейропатия, нижний спастический парапарез, мозжечковая атаксия, часто развивается деформация стоп по типу стопы Фридрейха. Из вегетативных нарушений — анизокория, отсутствие или вялость зрачковых реакций, ортостатическая гипотония с обмороками, нарушение сердечного ритма, гипогидроз, гипосаливация (осложняющаяся потерей зубов). Описаны атрофия зрительных нервов, микроцефалия, задержка психоречевого развития и легкая умственная отсталость (трудности в обучении), паркинсонизм. Неврологические расстройства могут быть ранними, но часто развиваются позже других симптомов, иногда спустя десятилетия. Прогрессирование этих расстройств чаще медленное.

Из других признаков возможны низкорослость, ладонно-подошвенный гиперкератоз, остеопороз, сколиоз, комплекс микроаномалий: длинное узкое лицо, длинный фильтр (расстояние между верхней губой и носом), опущенные углы рта, тонкая верхняя губа, отсутствие ресниц — удлинение интервала Q—T.

Дифференциальный диагноз проводят с широким кругом болезней: адренолейкодистрофией, различными полинейропатиями, синдромом Шегрена и др.

Диагностика. Даже неполная клиническая картина требует настороженности в отношении синдрома Олгрова. Больным с алакримией следует проводить эндокринологическое, неврологическое обследование и ДНК-диагностику с исследованием гена *AAAS*, а при подозрении на синдром Олгрова без явной алакримии — пробу Ширмера. Данное заболевание надо иметь в виду как у детей с задержкой развития и ранними неврологическими расстройствами, так и у взрослых (даже пожилых) больных с поражением мотонейрона в сочетании с нарушениями чувствительности и/или вегетативными расстройствами. Важным в подтверждении диагноза синдрома Олгрова является молекулярно-генетическое исследование. Мутация гена *AAAS* была обнаружена в большинстве (95%) случаев синдрома, однако в литературе сообщается о больных с типичными клиническими проявлениями, у которых мутации не найдены. В таком случае, вероятно, имеют место атипичные мутации, не выявленные рутинными методами.

Терапия заболевания состоит в коррекции отдельных симптомов. Важную роль в поддержании здоровья и качества жизни больных играет заместительная гормональная терапия, которая проводится при хронической надпочечниковой недостаточности. Заместительная терапия улучшает состояние больных. Лечение ахалазии — оперативное (эзофагокардиомиотомия по Геллеру и другие методы) или эндоскопическая баллонная эзофагодилатация (при ряде преимуществ ее минусом

является нестойкий эффект). При алакримии используют препараты «искусственной слезы». К сожалению, неврологические расстройства плохо поддаются терапии. Важную роль играют особенности предоперационной подготовки, анестезии и послеоперационного ведения больных с синдромом Олгрова. В этот период невыявленная или неадекватно леченная хроническая надпочечниковая недостаточность чревата тяжелыми, потенциально летальными осложнениями.

Медико-генетическое консультирование проводится, как при всех аутосомно-рецессивных заболеваниях. Если диагноз подтвержден анализом ДНК, в планирующих деторождение семьях с больными детьми возможна дородовая ДНК-диагностика. Риск для sibсов пробанда составляет 25%, для потомства больных с синдромом Олгрова риск низкий.

Приведенные в литературе клинические наблюдения свидетельствуют о недостаточной информированности клиницистов о данном заболевании, особенно при позднем дебюте. Больные попадают в поле зрения разных специалистов — педиатров, окулистов, эндокринологов, неврологов, гастроэнтерологов, генетиков, — но при синдроме Олгрова особенно важен междисциплинарный подход. Приводим собственные клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Мальчик Р., 10 лет 5 мес поступил в клинику Московского НИИ педиатрии и детской хирургии (в настоящее время — НИКИ педиатрии) с жалобами на утомляемость, слабость, сниженный аппетит, дефицит массы тела, затруднения при глотании, изменение цвета кожных покровов, моторную неловкость, изменение походки, трудности в обучении.

Анамнез семейный. Ребенок от кровнородственного брака. Родители — троюродные брат и сестра, по национальности — даргинцы. Матери — 36 лет, отцу — 40 лет. Родители здоровы. От первой беременности — мальчик, 19 лет — здоров; от второй беременности — девочка, умерла в возрасте 3,5 лет, причина неизвестна; от третьей беременности — девочка, 12 лет — здорова; четвертая беременность — настоящий больной; пятая беременность закончилась рождением девочки, которая умерла в 40 дней жизни, причина неизвестна.

Анамнез жизни. Мальчик от четвертой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, анемии 1-й степени. Роды в срок, самостоятельные, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, масса тела при рождении 3000 г, длина 54 см. Раннее развитие: голову держит с 4 мес жизни, сидит с 7 мес жизни, стоит с 11 мес жизни, ходит с 1 года 2 мес. Отмечались два эпизода фебрильных судорог в возрасте 3—4 лет, аффективно-респираторные приступы, наблюдался по месту жительства невропатологом.

Анамнез заболевания. С 4-летнего возраста обратили внимание на снижение зрения, окулистом по месту жительства диагностирована частичная атрофия зрительных нервов. С этого времени нарастали гиперпигментация кожных покровов, похудание, утомляемость; формировались трудности при ходьбе (моторная неловкость, частые падения, по лестнице поднимается с трудом, держась за перила). Появились навязчивые привычки (двигает постоянно руками, что-то трогает). Изменился тембр голоса (носовой оттенок). Обучается в общеобразовательной школе, но программу усваивает с трудом. Консультирован генетиком в Ставрополе, заподозрен синдром Шегрена—Ларсена, исключался нейрофиброматоз. Для уточнения диагноза ребенок направлен в клинику МНИИ педиатрии и детской хирургии.

Данные объективного исследования. При поступлении обращали внимание дисгармоничные показатели физического развития (рис. 2 а,б) за счет дефицита массы тела (рост 148 см., что соответствовало 90-му перцентилю (коэффициент Sds роста + 1,6), масса 32 кг, что соответствовало 10–25-му перцентилю). Температура тела 36,4°C. Кожные покровы смуглые (рис. 2,в) с гиперпигментацией в области коленных и локтевых суставов, ареола сосков, об-

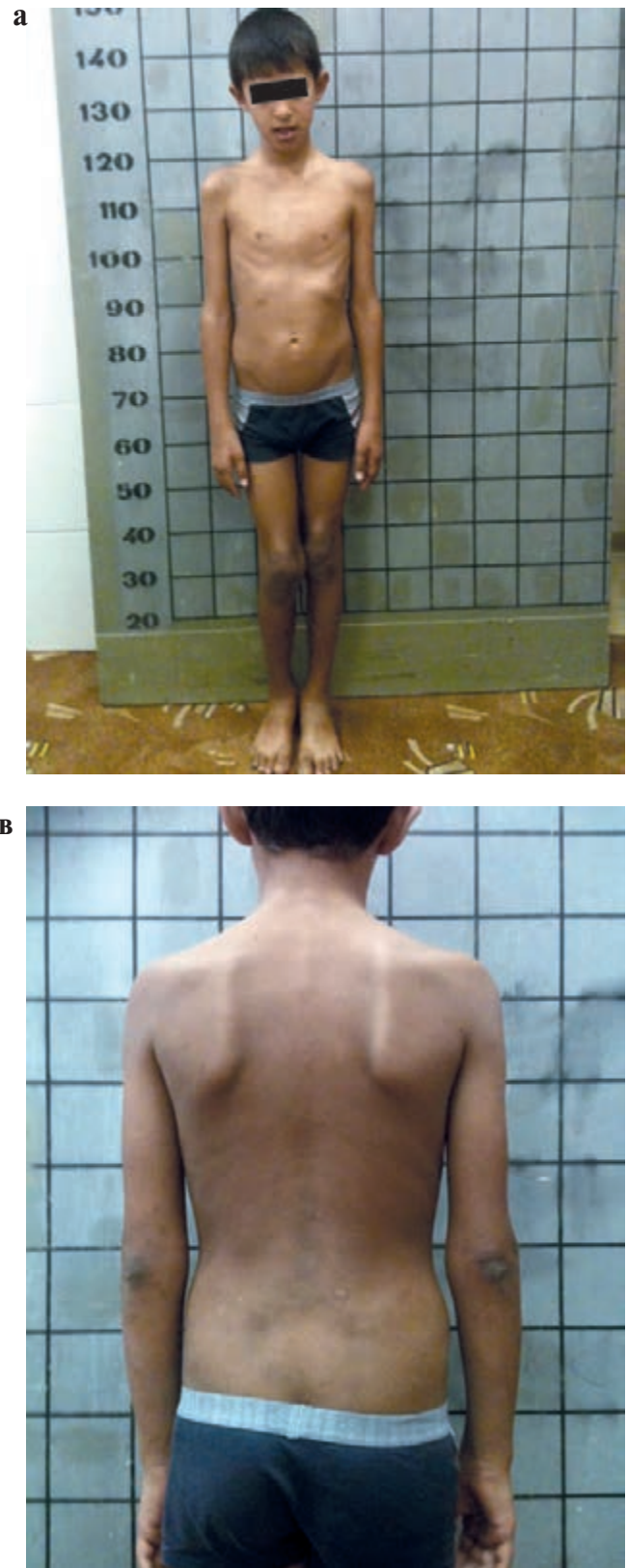


Рис. 2. Мальчик 10 лет с синдромом Олгрова.

а — физическое развитие выше среднего, дисгармоничное за счет дефицита массы тела, общее потемнение кожных покровов с гиперпигментацией кожи в области коленных суставов, умеренная гипотрофия мышц голеней; особенности фенотипа: гипомимичное лицо, узкий лицевой скелет, удлинённый филътр — расстояние между верхней губой и носом, тонкая верхняя губа, опущенные углы рта; б — особенности положения тела на полусогнутых ногах, нарушение осанки; в — гиперпигментация кожных покровов.

ласти половых органов. Имеются особенности фенотипа: гипомимичное лицо, узкий лицевой скелет, удлинённый фильтр, тонкая верхняя губа, опущенные углы рта. Отмечается диффузная мышечная гипотония, нарушение осанки, плоскостопие. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 78 в минуту, артериальное давление 90/54 мм. рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул и диурез в норме. Отстает в нервно-психическом развитии. Половое развитие — Tanner I.

Учитывая жалобы, данные анамнеза и клинического осмотра, диагноз хронической надпочечниковой недостаточности у ребенка не вызывал сомнений. Эндокринологом при детальном анализе анамнеза жизни, заболевания, родословной, клиническом осмотре были уточнены важные обстоятельства. Старшая сестра пробанда, которая умерла в 3,5 года (причины не установлены), не плакала слезами. Мальчик никогда не плакал слезами (была заподозрена алакримия), затруднения при глотании вызвали подозрение на наличие ахалазии кардии пищевода. В связи с этими дополнительными данными эндокринологом заподозрен синдром Олгрова (хроническая надпочечниковая недостаточность, алакримия, ахалазия кардии пищевода). Ребенку проведено комплексное обследование.

Данные лабораторных и функциональных исследований

Клинический анализ крови: гемоглобин — 107 г/л (норма 120–180) г/л, эритроциты — $3,61 \cdot 10^{12}$ /л (норма от $3,7$ млн), остальные показатели в норме. Клинический анализ мочи — белок 0,032 г/л, кетоны +/-.

Биохимический анализ крови: общий белок — 68 г/л (норма), натрий — 137 (норма 135–147) ммоль/л, калий — 3,9 (норма 3,7–5,12) ммоль/л, кальций общий — 2,32 (норма 2,02–2,6) ммоль/л, кальций ионизированный — 1,26 (норма 1,13–1,32) ммоль/л, глюкоза — 5,4 (норма 3,9–6,4) ммоль/л, аспартатами-нотрансфераза — 48 (норма до 40) МЕ/л, лактатдегидрогеназа — 549 (норма до 450) Е/л, креатинфосфокиназа — 289 (норма до 190) Е/л, остальные показатели в пределах нормы. Кислотно-щелочное состояние крови — pH 7,48, pO_2 — 67 мм.рт.ст., BE(B) 0,2 — норма, лактат — 1,0 ммоль/л (норма).

Биохимический анализ мочи: суточный объем мочи 400 мл, кальций — 0,76 (норма 1,5–4) ммоль/сут, фосфор — 9,2 (норма 19–32) ммоль/сут, оксалаты — 200 (норма до 135) ммоль/сут, креатинин сыворотки — 0,038 (норма 0,035–0,11) ммоль/л, креатинин мочи суточный — 3,2 (норма 2,5–15) ммоль/сут, клиренс эндогенного креатинина — 1,4 (норма 1,3–2,0) мл/с. Анализ мочи по Зимницкому — без патологических изменений.

Пероральный глюкозотолерантный тест — гликемия натощак — 4,8 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки

глюкозой — 4,3 ммоль/л. Уровень молочной и пирувиноградной кислот на фоне теста — в пределах нормы.

Исследование уровня гормонов в крови: тиреоидный профиль — норма; АКТГ > 1250 (норма до 46) пг/мл, кортизол < 27,6 (норма 55–690) нмоль/л, ренин — 58,8 (норма 4,4–46,1) мкМЕ/мл, 17-ОН-прогестерон — < 0,1 (норма 1,0–6,0) нмоль/л.

ЭКГ: ритм эктопический правопредсердный на фоне регулярной ЧСС 69–78 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Нарушение процессов реполяризации в миокарде задней стенки левого желудочка. В положении стоя: незначительная тахикардия, вторичное удлинение интервала Q–T. Эхокардиография: пороков сердца не выявлено. Дисфункция хорд митрального клапана. Продольная трабекула в левом желудочке. Дилатация правого желудочка.

Денситометрия — признаки остеопороза, Z-score: — 2,5.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: очаговых изменений головного мозга не выявлено. Умеренная асимметричная гидроцефалия. Нестабильность кранио-цервикального сегмента. Гипоплазия слезных желез (рис.1). ЭЭГ — умеренно выраженные изменения биоэлектрической активности головного мозга, признаков очаговой симптоматики и эпилептической активности не выявлено. Электронеуромиография — данные о первично-мышечном поражении не зарегистрированы, легкое снижение скорости проведения импульсов по моторным волокнам нижних конечностей.

Мультиспиральная компьютерная томография органов средостения: диаметр просвета пищевода в верхне-грудном отделе до 6 мм на уровне диафрагмы — до 11 мм. Заключение: умеренное сужение просвета пищевода.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и почек: аномалия формы, увеличение желчного пузыря. Реактивные изменения поджелудочной железы. Нельзя исключить наличие гастрита. Ротация левой почки. Повышение подвижности обеих почек. Увеличение левой почки. Эзофагогастродуоденоскопия: эрозивный гастрит, бульбит, дуоденит, тест на *H. pylori* положительный.

Так как диагноз хронической надпочечниковой недостаточности у мальчика был подтвержден лабораторными данными, для исключения адренолейкодистрофии проведено исследование очень длинноцепочечных жирных кислот плазмы крови. Показатели данного исследования оказались в норме, диагноз адренолейкодистрофии был исключен.

Консультации специалистов

Окулист: синдром «сухого глаза» — эпителиопатия, миопия слабой степени с миопическим астигматизмом.

Кардиолог: функциональная кардиопатия, дисфункция синусового узла.

Гастроэнтеролог: ахалазия пищевода хронический гастроудоденит, эрозивный, хеликобактер-ассоциированный, обострение. Синдром мальабсорбции.

Невропатолог: нарушения со стороны нервно-мышечной системы у ребенка, вероятнее всего, имеют вторичный характер.

Эндокринолог: первичная надпочечниковая недостаточность. Синдром Олгрова (хроническая надпочечниковая недостаточность, алакримия, ахалазия кардии пищевода).

Для подтверждения диагноза синдрома Олгрова проведена ДНК-диагностика с частичным анализом гена *AAAS* методом прямого автоматического секвенирования. Выявлено изменение нуклеотидной последовательности с.709 delC, не описанное в базах данных по мутациям и полиморфизмам, приводящее к преждевременной терминации белка. Планируется проведение исследования ДНК родителей и сибсов пробанда.

Таким образом, совокупность данных анамнеза жизни и заболевания ребенка, анализа родословной (кровнородственный брак, гибель двух сибсов по неизвестным причинам), типичные жалобы (отсутствие слез, затруднения при глотании), клинические и лабораторные признаки первичной надпочечниковой недостаточности, алакримия, ахалазия пищевода, а также результаты ДНК диагностики позволили диагностировать синдром Олгрова.

Лечение. Ребенку назначена заместительная терапия глюкокортикоидными и минералокортикоидными препаратами:

- кортеф 10–15 мг/кг/в сутки, распределенные на три равных по дозе приема (7.00, 14.00 и 21.00), с увеличением дозы глюкокортикоидов в 2–3 раза в случае инфекционного заболевания, стресса, хирургического вмешательства;
- кортинефф 0,05 мг 2 раза в день (7.00 и 17.00).

Терапия минералокортикоидными препаратами в данном случае у мальчика была обоснована, так как у ребенка отмечались рвота, тошнота по утрам, плохой аппетит, дефицит массы тела, повышенная потребность в соленой пище, низкое артериальное давление, повышенный уровень ренина плазмы крови. Доза минералокортикоидов не меняется на фоне интеркуррентных заболеваний и регулируется по уровню калия, натрия крови и активности ренина плазмы крови (тенденция к гипокалиемии и сниженный уровень активности ренина плазмы крови свидетельствуют о передозировке и необходимости снижения дозы минералокортикоидов). При невозможности перорального приема препаратов необходимо внутримышечное или внутривенное введение гидрокортизона в увеличенной дозе. Следует объяснить родственникам необходимость постоянного приема препаратов, важность наличия в пределах быстрой доступности инъекционных форм глюкокортикоидов; следует обучить родственников технике внутримышечного введения гидрокортизона. Чрезмерная осторожность и не

вполне оправданное повышение дозы глюкокортикоидов на 1–2 дня или однократное внутримышечное введение гидрокортизона или преднизолона менее опасны для пациента, чем адреналовый криз.

Окулистом назначен препарат «искусственная слеза»; неврологом — симптоматическая терапия; даны рекомендации гастроэнтерологом.

Ребенку проведена хирургическая коррекция ахалазии пищевода и рекомендована повторная госпитализация для оценки состояния и эффективности терапии в динамике, необходимости ее коррекции.

Клиническое наблюдение 2

Девочка Д., 7 лет 5 мес, поступила с жалобами на отсутствие слез с рождения, сухость кожных покровов, плохое состояние зубов, затруднение при глотании твердой пищи (не может глотать таблетки), моторную неловкость, особенности походки, затруднения в обучении, сложности в общении со сверстниками.

Анамнез семейный. Ребенок от второй беременности. Полусибс от первой беременности матери — девочка, 12 лет, здорова; младшая сестра 1,5 лет — здорова. Двоюродные брат и сестра пробанда (по линии матери) в возрасте до 18 лет наблюдались с диагнозом соматотропная недостаточность, получали гормональную терапию (пангипопитуитаризм?). Родители по национальности русские, здоровы. Матери — 33 года, отцу — 34 года. Брак не родственный. Рост матери пробанда — 159 см (-1 Sds), рост отца — 160 см (-2,5 Sds).

Анамнез жизни. Девочка от второй, благоприятно протекавшей беременности. Роды в срок, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, масса тела при рождении 3000 г, длина тела 50 см. Раннее психомоторное развитие без особенностей. Отмечалось три эпизода потери сознания на фоне психоэмоционального напряжения. Наблюдается невропатологом с диагнозом: последствия гипоксически-ишемического поражения ЦНС, аффективно-респираторные пароксизмы, общее нарушение речи.

Анамнез заболевания. С двух летнего возраста наблюдается окулистом по поводу синдрома «сухого глаза». В 6 лет обратили внимание на снижение зрения, окулистом по месту жительства диагностирована частичная атрофия зрительных нервов. С этого времени мать ребенка стала обращать внимание на моторную неловкость, гипозэмоциональность, сложности в общении со сверстниками, затруднения в обучении. В возрасте 7 лет 5 мес окулистом рекомендовано обратиться к эндокринологу. Для уточнения диагноза назначено дополнительное обследование.

Данные объективного исследования. Показатели физического развития средние, гармоничные (рост 121 см, что соответствовало 25-му перцентилю (коэффициент Sds роста -0,3), масса 23,5 кг, что соответствовало 25-му перцентилю). Темпы роста удовлетворительные — 4–5 см в год. Температура тела 36,4°C. Кожные покровы бледно-розовые,

чистые. Гиперпигментации, гипертрихоза не отмечается. Имеются особенности фенотипа: гипомимичное лицо, удлинённый фильтр, тонкая верхняя губа, антимонголоидный разрез глазных щелей. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные, ЧСС 78 в минуту, артериальное давление 90/60 ммрт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул и диурез в норме. Щитовидная железа не увеличена, клинически эутиреоз. Задержка нервно-психического развития. Половое развитие по Tanner I (норма).

Эндокринологом при детальном анализе жалоб, анамнеза жизни, заболевания, родословной, клинического осмотра уточнены важные обстоятельства. Ребенок никогда не плакал слезами с рождения (алакримия), затруднения при глотании вызвали подозрение на наличие ахалазии кардии пищевода. В связи с этим заподозрен синдром Олгрова и проведено комплексное обследование.

Данные лабораторных и функциональных исследований

Клинический анализ крови — без патологических отклонений. Клинический анализ мочи — в норме. Биохимический анализ крови: общий белок — 68 г/л (норма), натрий — 145 (норма 136–152) ммоль/л, калий — 4,44 (норма 3,8–5,3) ммоль/л, кальций общий — 2,56 (норма 2,2–2,7) ммоль/л, кальций ионизированный — 1,18 (норма 1,05–1,3) ммоль/л, хлориды — 100 норма 97–115) ммоль/л, глюкоза — 4,9 (норма 3,9–6,1) ммоль/л, аспаратаминотрансфераза — 27 (норма до 32) Е/л, аламинаминотрансфераза — 10 (норма до 33) Е/л, фосфор — 1,76 (норма 1,0–1,8) ммоль/л, щелочная фосфатаза — 165 (норма <300) Е/л.

Гормональный профиль: тиреотропный гормон (ТТГ) — 7,92 (норма 0,4–4,0) мкМЕд/мл, свободный Т₄, а/т-ТПО, а/т-ТГ — норма, АКТГ — 55,6 (норма <46, при стрессе до 100) пг/мл, кортизол — 398,21 (норма 185–624) нмоль/л, паратгормон — 32,7 (норма 11–67) пг/мл.

УЗИ брюшной полости и почек: патологии не выявлено.

ЭКГ: в положении стоя умеренное ухудшение процесса реполяризации в миокарде левого желудочка. ЭхоКГ: пороков сердца не выявлено. Дисфункция хорд митрального клапана. Продольная трабекула в левом желудочке.

МРТ головного мозга: очаговых изменений головного мозга не выявлено. ЭЭГ: без патологических изменений.

Консультации специалистов

Окулист: синдром «сухого глаза» — эпителиопатия, миопия слабой степени с миопическим астигматизмом; частичная атрофия зрительных нервов.

Кардиолог: функциональные изменения ЭКГ.

Гастроэнтеролог: ахалазия пищевода? Рекомендовано проведение мультиспиральной компьютерной томографии органов средостения и консультация хирурга.

Невропатолог: нарушение активности и внимания; общее нарушение речи.

Психолог-логопед: когнитивная недостаточность в виде синдрома дефицита внимания, низкого объема памяти, истощаемости умственной работоспособности. Конституциональный инфантилизм. Предполагается задержка психического развития и высокий невротический фон реагирования. Рекомендованы занятия с логопедом, дефектологом, помощь невролога (симптоматическая терапия).

Эндокринолог: субклинический гипотиреоз. Алакримия. Синдром Олгрова (?). Для исключения надпочечниковой недостаточности проведена проба с синактеном-депо, с оценкой функции надпочечников. Базальный уровень кортизола крови 146 нмоль/л, через 24 ч после введения синактена-депо — 1500 нмоль/л, что исключило надпочечниковую недостаточность на момент обследования пробанда.

Для подтверждения диагноза синдром Олгрова девочке методом прямого автоматического секвенирования проведен анализ гена *AAAS*. Выявлено изменение нуклеотидной последовательности с.856 C>T, приводящее к замене p.Arg286Ter в гомозиготном состоянии, описанное в международной базе данных по мутациям HGMD (CM 10151). Проведена ДНК-диагностика у родителей и младшего сибса пробанда. Мать и отец пробанда являются носителями указанной мутации, у сибса мутация не выявлена.

Таким образом, совокупность типичных жалоб, данных анамнеза жизни и заболевания, результатов клинического обследования позволили предположить наличие у ребенка редкого наследственного синдрома (синдром Олгрова), в дальнейшем подтвержденного молекулярно-генетическим исследованием.

Лечение. Ребенку на данном этапе наблюдения по поводу субклинического гипотиреоза назначен йодид калия 200 по 1 таблетке 1 раз в день после завтрака. Рекомендовано определение уровня ренина плазмы крови, повторное исследование ТТГ, кортизола и АКТГ. Наблюдение эндокринолога необходимо в связи с возможным развитием такого грозного проявления данного синдрома, как надпочечниковая недостаточность.

Окулистом назначен препарат «искусственной слезы». Неврологом — симптоматическая терапия. Рекомендована консультация хирурга для исключения ахалазии пищевода.

Заключение

Таким образом, только тщательный сбор анамнеза, анализ родословной, выяснение жалоб, углубленный опрос родителей о симптомах болезни у ребенка, внимательный осмотр пациента позволяють

уже на долабораторном этапе заподозрить заболевание. Безусловно, дополнительные методы исследований помогают уточнить диагноз, а современные методы, в том числе ДНК-диагностика, помимо подтверждения диагноза, позволяют проводить медико-генетическое консультирование семей для оценки генетического риска и возможности пренатальной диагностики при планировании в конкретной семье

последующего деторождения. Участие врачей разных специальностей в диагностике и лечении редкого и тяжелого наследственного заболевания — синдрома Олгрова — способствует назначению патогенетической терапии, позволяющей предотвратить такое тяжелое осложнение, как надпочечниковая недостаточность, что повышает качество жизни ребенка и дает возможность его полноценной интеграции в общество.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. Allgrove J., Clayden G., Grant D. et al. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardias and deficient tear production. *Lancet* 1978; 1: 1284–1286.
2. Gazarian M., Cowell C.T., Bonney M., Grigor W.G. The “4a” syndrome: adrenocortical insufficiency associated with achalasia, alacrimia, autonomic and other neurological abnormalities. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 18–23.
3. Persic M., Prpic I., Huebner A., Severinski S. Achalasia, alacrima, adrenal insufficiency, and autonomic dysfunction: double A, triple A, or quaternary A syndrome? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 503–504.
4. De Carvalho M., Houlden H. Progressive bulbospinal amyotrophy in triple-A syndrome with AAAS gene mutation. *Neurology* 2002; 59: 1823.
5. Weber A., Wienker T., Jung M. et al. Linkage of the gene for the triple A syndrome to chromosome 12q13 near the type II keratin gene cluster. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 2061–2066.
6. Tullio-Pelet A., Salomon R., Hadj-Rabia S. et al. Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. *Nature Genet* 2000; 26: 332–335.
7. Huebner A., Yoon S.J., Ozkinay F. et al. Triple A syndrome — clinical aspects and molecular genetics. *Endocr Res* 2000; 26: 751–759.
8. Houlden H., Smith S., De Carvalho M. et al. Clinical and genetic characterization of families with triple A (Allgrove) syndrome. *Brain* 2002; 125: 2681–2690.
9. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Карева М.А. Синдром Олгрова (синдром “трех А”). *Медицинская генетика* 2012; 10: 36–42. (Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu., Kareva M.A. Allgrove syndrome (triple-A syndrome). *Meditinskaya genetika* 2012; 10: 36–42.)

Поступила 16.11.15

Поражение сердца при синдроме Барта

И.В. Леонтьева, Е.А. Николаева, Е.П. Калачанова

ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Heart injury in Barth syndrome

I.V. Leontyeva, E.A. Nikolaeva, E.P. Kalachanova

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Приведенное клиническое наблюдение ребенка с синдромом Барта демонстрирует тяжелое поражение сердца – сочетание дилатационной кардиомиопатии, синдрома некомпактного миокарда, признаков фиброэластоза эндокарда. Заболевание манифестировало с первых дней жизни, однако длительно протекало под маской врожденного миокардита. Нарушений сердечного ритма, электрической нестабильности миокарда, удлинения интервала Q–T в данном наблюдении не выявлено. Течение заболевания нестабильное с частыми периодами декомпенсации на фоне интеркуррентных заболеваний. Представлен современный взгляд на проблему поражения сердца при синдроме Барта, обсуждаются современные подходы к лечению, прогноз, показания к трансплантации сердца, возможности метаболической терапии.

Ключевые слова: дети, синдром Барта, дилатационная кардиомиопатия, некомпактный левый желудочек, аритмия, сердечная недостаточность, задержка роста, нейтропения, 3-метилглутаконовая ацидурия, ген TAZ, лечение.

The given clinical case report of a child with Barth syndrome demonstrates the severe heart injury – a concurrence of dilated cardiomyopathy, myocardial non-compaction, and signs of endocardial fibroelastosis. The disease was manifested in the first days of life; however, it was long masked by congenital myocarditis. No cardiac arrhythmias, myocardial electrical instability, or long Q–T syndrome were detected in this case. The disease was unstable with frequent episodes of decompensation in the presence of intercurrent diseases. The paper gives a modern view on the problem of cardiac injury in Barth syndrome and discusses current treatment approaches, prognosis, indications for heart transplantation, and possibilities of metabolic therapy.

Key words: children, Barth disease, dilated cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, arrhythmia, heart failure, growth retardation, neutropenia, 3-methylglutaconic aciduria, TAZ gene, treatment.

Дилатационная кардиомиопатия относится к крайне тяжелым поражениям миокарда, характеризуется непрерывнопрогрессирующим течением и служит наиболее частой причиной развития хронической сердечной недостаточности в детском возрасте. Показатели смертности в период наблюдения от 1 года до 5 лет составляют соответственно 31 и 46% [1, 2]. Этиология дилатационной кардиомиопатии разнообразна, она может развиваться как приобретенная патология вследствие перенесенного миокардита, так и иметь генетическую природу, возникать на фоне нарушений обмена веществ [3–5]. В настоящее время достигнут значительный прогресс в изучении генетических аспектов дилатационной кардиомиопатии. Выделены основные гены, мутации в которых приводят к развитию заболевания. К ним относятся гены, кодирующие белки сердечного саркомера, белки

цитоскелета, митохондриальные белки. Возможно аутосомно-доминантное, аутосомно-рецессивное, X-сцепленное, а также митохондриальное наследование дилатационной кардиомиопатии [3, 6–8].

Синдром Барта – одна из форм X-сцепленной дилатационной кардиомиопатии – возникает в случае наличия мутации в гене TAZ (хромосомная локализация – Xq28), кодирующем белок таффазин [7, 8]. Таффазин представляет собой ацилтрансферазу, которая катализирует ремоделирование кардиолипина – фосфолипидов мембран митохондрий [9]. Кардиолипин играет важную роль в поддержании структуры митохондрий [10], определяет функции ряда митохондриальных белков [11], стабилизирует суперкомплекс дыхательной цепи, оптимизирует выработку энергии в митохондриях [12], а также участвует в митохондриальном апоптозе [13].

Впервые о симптомокомплексе, характеризующемся клинической триадой: дилатационная кардиомиопатия, скелетная миопатия и нейтропения, – сообщили P. Barth и соавт. в 1983 г. на основании наблюдения за большой голландской семьей с высокой младенческой смертностью, причиной которой являлись сердечная недостаточность или инфекции [14]. R. Kelley и соавт. к типичной триаде симптомов добавили органическую ацидурию с высокой экскрецией 3-метилглутаконовой кислоты [15],

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:64–70

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна – д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева.

Николаева Екатерина Александровна – д.м.н., и.о. рук. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний того же учреждения.

Калачанова Елена Петровна – к.м.н., врач отделения кардиоревматологии того же учреждения.

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

позднее этот симптом был расценен как признак вовлечения в патологический процесс мембраны митохондрий [16]. Показатели распространенности синдрома Барта позволяют отнести его к орфанной патологии. Предполагается, что 3–5% мальчиков с дилатационной кардиомиопатией страдают синдромом Барта [1].

Поражение сердца по типу кардиомиопатии является основным клиническим признаком у больных с синдромом Барта. Данные регистра свидетельствуют о том, что кардиомиопатия выявляется в 70% случаев, ее дебют относится к первому году жизни (как правило, до 6 мес жизни) [17]. Установлена возможность формирования кардиомиопатии внутрутробно [17, 18]. Преобладает дилатационная кардиомиопатия, часто сочетающаяся с признаками фиброэластоза эндокарда [19]. Морфологической особенностью миокарда левого желудочка пациентов является повышенная трабекулярность, при этом истинные критерии некомпактного миокарда левого желудочка имеют место у 50% больных. Гораздо реже у пациентов с синдромом Барта развивается гипертрофическая кардиомиопатия [20, 21].

Нами ранее описано наблюдение мальчика с синдромом Барта, у которого в 6 мес жизни была диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия. На фоне терапии препаратами, улучшающими энергетический обмен и функцию митохондрий (L-карнитин, коэнзим Q₁₀, цито-мак) удалось уменьшить выраженность гипертрофии миокарда, что сочеталось с улучшением биохимических маркеров (снижение экскреции 3-метилглутаконовой кислоты) [21]. В литературе представлены единичные случаи сочетания гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии [20]. Результаты длительного наблюдения за пациентами с синдромом Барта продемонстрировали возможность изменения характера ремоделирования миокарда в виде перехода дилатации в гипертрофию, что описывается термином «волнообразный фенотип» [22].

Основным клиническим проявлением/осложнением дилатационной кардиомиопатии является декомпенсация симптомов сердечной недостаточности, что требует госпитализации для проведения интенсивной медикаментозной коррекции [22, 23]. Как свидетельствует анализ литературы, наиболее частой причиной сердечной декомпенсации бывает перенесенная интеркуррентная инфекция [20, 23, 24]. Учитывая высокую склонность к инфекционным заболеваниям на фоне нейтропении, начальные проявления патологии сердца у пациентов с синдромом Барта нередко принимаются за вирусный миокардит. В связи с этим особое внимание предложено уделять мальчикам с диагнозом вирусного миокардита для своевременного исключения синдрома Барта, особенно в тех случаях, когда присутствует нейтропения [23].

Большой интерес представляют данные проспективного наблюдения за пациентами. Группа исследователей из Франции представила результаты длительного наблюдения (продолжительность наблюдения от 3 до 15 лет, в среднем 4,75 года) за 22 больными с синдромом Барта, начиная с рождения до 15-летнего возраста [25]. Заболевание выявлялось сразу после рождения, средний возраст диагностики составил 3,1 нед. Кардиомиопатия была диагностирована у 20 (91%) из 22 пациентов. За время динамического наблюдения у 20 (73%) детей отмечались эпизоды сердечной декомпенсации, требовавшие проведения инотропной поддержки (64%), искусственной вентиляции легких (11%). За время наблюдения умерли 11 из 22 больных, сердечная недостаточность была причиной смерти у 9 детей, септический шок – у 2. Максимальная смертность отмечена у детей первого года жизни (средний возраст смерти 5 мес). В целом выживаемость пациентов за пятилетний период наблюдения составила 51%, при этом живы все дети старше 3 лет. Если пациенты преодолевают критический первый год жизни, возможно постепенное уменьшение размеров полости левого желудочка и массы миокарда, что сопровождается улучшением систолической функции (увеличение фракции выброса и фракции укорочения) [25].

У детей старше 10 лет основной риск развития жизнеугрожающих состояний связан с нарушениями сердечного ритма [23, 26, 27]. Развитие аритмий не зависит от выраженности симптомов кардиомиопатии. Так, аритмии могут возникать при незначительном ремоделировании миокарда и отсутствии сердечной недостаточности [19, 23]. Жизнеугрожающие желудочковые аритмии выявлены у 13% (9 из 70) пациентов, что потребовало применения кардиодефибриллятора [17, 26]. Кроме того, сообщается о 2 случаях внезапной смерти, обусловленной желудочковой аритмией, и у детей раннего возраста [26]. Удлинение интервала QTc выявляется у 43% пациентов с синдромом Барта как при гипертрофической, так и при дилатационной кардиомиопатии, что создает предпосылки для электрической нестабильности миокарда и внезапной смерти [27]. Высказывается предположение, что причиной электрической нестабильности миокарда служит миофибриллярная дезорганизация [27]. В качестве другой причины электрической нестабильности миокарда рассматривают нарушения эндоплазматической сети и митохондрий, влияющие на транспорт кальция в кардиомиоцитах и проводящих клетках, возникающие на фоне нарушений строения и функции кардиолипина [28].

Таким образом, продолжительность жизни у пациентов с синдромом Барта главным образом определяется состоянием сердечно-сосудистой системы, частотой и выраженностью периодов сердечной декомпенсации. Так, по данным регистра синдрома Барта за 2000 г., включавшего 41 пациента, средняя

продолжительность жизни составляла 3,3 года, только 4 (10%) больных были старше 15 лет. Однако к 2011 г. отмечено увеличение продолжительности жизни детей, что связано с применением современных методов коррекции сердечной декомпенсации с использованием препаратов инотропной поддержки (милрион, допамин, добутамин). Количество пациентов старше 15 лет увеличилось до 36% (53 из 148) [29]. Медикаментозная терапия сердечной недостаточности включает назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов, мочегонных средств. Отмечена высокая эффективность этой терапии — у более 50% пациентов нормализуется фракция выброса левого желудочка и диастолический объем [20, 23]. Наибольшая продолжительность жизни мужчины с синдромом Барта составила 50 лет [29]. Вместе с тем состояние некоторых пациентов, изначально хорошо реагирующих на терапию, ухудшается после нескольких месяцев или лет стабильности, что требует трансплантации сердца [17].

Приводим клиническое наблюдение пациента с синдромом Барта, отражающее волнообразное течение дилатационной кардиомиопатии, частые эпизоды сердечной декомпенсации, требовавшие проведения интенсивной терапии. Заболевание длительно протекало под маской врожденного миокардита, что привело к назначению необоснованной иммуносупрессивной терапии.

Клиническое наблюдение

Мальчик родился от первой беременности, протекавшей на фоне гепатита В, на 25-й неделе беременности мать перенесла острую пневмонию, на 39-й неделе возникла острая отслойка плаценты, что потребовало проведения экстренных оперативных родов (кесарево сечение). Масса ребенка при рождении 2650 г, длина 47 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов.

Случай в родословной спорадический, родители в родстве не состоят. Матери 35 лет, больна хроническим гепатитом В, отец 36 лет, страдает хроническим гастритом.

На 5-е сутки жизни у ребенка появились симптомы дыхательной недостаточности, острой сердечной недостаточности (синдром малого сердечного выброса), что резко ухудшило состояние ребенка и потребовало перевода в отделение реанимации. Находился на искусственной вентиляции легких. Состояние осложнялось синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, энтероколитом с повторными желудочными кровотечениями. Поставлен диагноз: внутриутробная генерализованная инфекция, врожденный кардит. Получал лечение — добутамин, преднизолон, антибиотики (сумамед, амикацин, меронем, цефотаксим). Стабилизация состояния была достигнута на 37-е сутки.

С 1 мес жизни в анализах крови отмечались лейкопения ($1,6-3,7 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтропения (6–18%), анемия, тромбоцитопения. При расширении объема энтеральной нагрузки появились частые срыгивания, диагностирован пилоростеноз, в возрасте 2 мес был оперирован. В возрасте 2,5 мес вновь возникла декомпенсация, выросли симптомы сердечной недостаточности. Изменения в сердце были расценены как врожденный кардит с исходом в кардиомиопатию. Проводилась инотропная поддержка добутамином, курс иммуносупрессивной терапии, после стабилизации был назначен капотен, мочегонные средства. Сохранялось отставание в физическом и моторном развитии.

В возрасте 13 мес ребенок был консультирован в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии. Со слов родителей у ребенка отставание в психомоторном развитии, одышка при кормлении. Физическое развитие низкое: масса тела 7,2 кг (<3-го перцентиля); рост 71 см (<3-го перцентиля). Обращали внимание особенности фенотипа: полные щеки, глубоко посаженные глаза.

Границы сердца расширены влево до средней аксиллярной линии, тоны умеренно приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) 132 в минуту, периферическая пульсация (на лучевых и бедренных артериях) без патологии, печень эластической консистенции выступает на 3 см из-под края реберной дуги, 2-й функциональный класс сердечной недостаточности. По данным эхокардиографии выявлена умеренная дилатация левого желудочка (30–32 мм при норме до 27 мм), незначительное снижение систолической функции левого желудочка (фракция выброса 48–54%), участки некомпактного миокарда в средних и верхушечных латеральных и нижних сегментах, дискинез межжелудочковой перегородки на уровне средних сегментов, регургитация на митральном клапане 1+, на трикуспидальном клапане 1,5–2+, расчетное систолическое давление в правом желудочке 39–40 мм рт.ст. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости небольшая гепатомегалия, реактивные изменения поджелудочной железы, уменьшение объема почек, диффузные изменения паренхимы почек.

На основании сочетания отставания в физическом и психомоторном развитии, дилатационной кардиомиопатии с синдромом некомпактного миокарда, нейтропении был заподозрен синдром Барта, рекомендовано генетическое обследование, выявление мутаций в гене *TAZ*.

В анализе крови на аминокислоты и ацилкарнитины изменений не выявлено: уровень аргинина, других аминокислот, свободного карнитина и ацилкарнитинов — в пределах нормы. В моче повышено содержание 3-метилглутаконовой кислоты (полуколичественное определение). В Центре молекулярной генетики методом прямого автоматического секвенирования прове-

дено исследование гена *TAZ* и идентифицирована делеция экзонов 3, 4, 5 в гомозиготном состоянии. Таким образом, диагноз синдрома Барта был подтвержден.

Рекомендовано продолжить лечение капотеном (1 мг/кг в сутки), триампуром (½ таблетки), назначен тромбоасс 1 мг/кг, метаболическая терапия — коэнзим Q₁₀ 30 мг/сут, 30% элькар 700 мг/сут. На протяжении первого года ребенок 5–6 раз в год болел ОРВИ, энтеритами. В 2 года (сентябрь 2014 г.) после перенесенной энтеровирусной инфекции состояние мальчика ухудшилось, наросли симптомы сердечной недостаточности: одышка, тахикардия, отеки на лице и ногах, гепатомегалия. На эхокардиограмме выявлена отрицательная динамика глобальной систолической функции (фракция выброса 33%), недостаточность митрального клапана 1-й степени, недостаточность трикуспидального клапана 3-й степени, легочная гипертензия (расчетное давление в правом желудочке 50 мм рт. ст.), дилатация полости правого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка по 1-му типу, правого желудочка — по рестриктивному типу. Проведена коррекция лечения сердечной недостаточности, увеличены дозы петлевых диуретиков.

Повторно госпитализирован в отделение кардиологии НИКИ педиатрии в возрасте 2 лет 2 мес. Сохраняется отставание в физическом (масса 9 кг — ниже 3-го перцентиля; рост 75 см — ниже 3-го перцентиля)

и психомоторном развитии (начал ходить с поддержкой с возраста 1 г 10 мес). Мальчик довольно активен, речь отсутствует. Кожа чистая, бледная. Зев не гиперемирован, чистый. Мышечная гипотония. Одышка в покое (до 60 в минуту), дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. ЧСС 120 в минуту, артериальное давление 77/52 мм рт. ст. Пульсация на крупных сосудах (шейные, бедренные) симметричная. Область сердца не изменена. Границы сердца перкуторно расширены влево. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул до 3–4 раз в сутки, разжиженный. Дизурических явлений нет.

В отделении проведено обследование. По данным ЭКГ выявлена ригидная синусовая тахикардия (ЧСС 150–146 в минуту) лежа и стоя, горизонтальное положение электрической оси сердца, перегрузка левого желудочка и левого предсердия, повышение активности правого предсердия, нарушение процессов реполяризации с признаками субэндокардиальной ишемии, стоя — некоторое ухудшение процессов реполяризации (рис. 1).

По данным 24-часового холтеровского мониторинга основной ритм — синусовый, средняя ЧСС за сутки, дневная и ночная 110, 120 и 96 в минуту соответственно, минимальная 67 в минуту,



Рис. 1. ЭКГ ребенка Б. с синдромом Барта.

Признаки перегрузки левого желудочка, нарушение внутрисердечного проведения.

максимальная 126 в минуту — в пределах нормы. Циркадный профиль ритма правильный (циркадный индекс 1,25). Постоянно регистрируется высокоамплитудный зубец *P*. На фоне синусовой аритмии зарегистрировано 16 пауз ритма от 1200 до 1341, не превышающих нормативные показатели, и одна пауза ритма продолжительностью 2141 мс на фоне остановки синусового узла в ночное время (04:19). Нарушений сердечного ритма не выявлено (зарегистрирована только одна наджелудочковая экстрасистола). Продолжительность интервала *Q—T* не нарушена: периодов удлинения интервала *Q—T* более 430 мс не зарегистрировано, *Q—Tc* на максимальной ЧСС 273 мс (при норме 402 мс), на минимальной ЧСС — 297 мс (при норме 408 мс). Постоянно регистрируются нарушения процессов реполяризации в виде сглаженного зубца *T* и депрессии сегмента *ST* до $-0,095$ мВ. Оценка вариабельности ритма сердца установила повышение основного уровня функционирования синусового узла, снижение функции разброса ритма, повышение функции концентрации ритма. Уровень парасимпатических влияний на ритм сердца снижен.

При проведении эхокардиографии выявлена незначительная дилатация полости левого желудочка (конечный диастолический диаметр левого желудочка 37 мм, при норме до 32 мм), гипокинез нижних, передних и латеральных сегментов левого желудочка, выраженное снижение глобальной систолической функции левого желудочка (фракция выброса — базальный уровень 32%, средний — 42% по Тейхольцу, по Симпсону 29%), усиление эхо-сигнала от эндокарда. Незначительное расширение правого желудочка (диаметр приточно-отдела правого желудочка 21 мм, выводного отдела 21 мм при норме 13 мм), снижение его систолической функции. Умеренная гипертрофия задней стенки левого желудочка (толщина задней стенки 10 мм), межже-

лудочковая перегородка не изменена (толщина 6 мм). Диастолическая дисфункция обоих желудочков по 1-му типу. Признаки некомпактного миокарда определяются на уровне средних нижних сегментов (соотношение зон компакт/некомпакт 1:3; истончение компактного слоя до 2,6 мм) и на уровне базальных и средних латеральных сегментов (соотношение зон компакт/некомпакт 1:2). Уплотнение створок, усиление эхо-сигнала от эндокарда папиллярных мышц митрального клапана. Митральная недостаточность +2,5, трикуспидальная недостаточность +1,5, расчетное систолическое давление в легочной артерии 30 мм рт.ст. (рис. 2).

В общем анализе крови: нв — 124 г/л, эр — $4,89 \cdot 10^{12}/л$, л. — $4,1 \cdot 10^9/л$, тр. — $277 \cdot 10^9/л$, эо — 1%, п. — 1%, с. — 34%, лимф. — 59%, мон. — 5%, гематокрит 40%; СОЭ 5 мм/ч. Общий анализ мочи без патологии.

В биохимическом анализе крови: белок общий 64 г/л (норма 52–88 г/л), умеренное повышение активности лактатдегидрогеназы до 493 Е/л (норма 225–450 Е/л), гамма-глутамилтранспептидаза 55 Е/л (норма до 61 Е/л), аспартатаминовая трансфераза 47 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), мочевины 8,7 ммоль/л (норма 1,7–8,3 ммоль/л); показатели креатинфосфокиназы, аланинаминовой трансферазы, холестерина, общего и прямого билирубина, креатинина, калия, кальция в пределах нормы. Тенденция к снижению уровня натрия — 134 ммоль/л (норма 135–147 ммоль/л). Уровень глюкозы — от 3,9 до 6,1 ммоль/л (норма 4,2–6,4 ммоль/л). Показатели кислотно-щелочного состояния в пределах нормы. При повторном исследовании определяется транзиторная гипогликемия: глюкоза натощак 3,8 ммоль/л, через 1 ч после завтрака 7,4 ммоль/л, через 2 ч после завтрака 4,7 ммоль/л, умеренное повышение молочной кислоты до 3,07 ммоль/л (норма 1,0–1,7 ммоль/л) и пировиноградной кислоты до 0,23 ммоль/л (норма 0,05–0,09 ммоль/л).

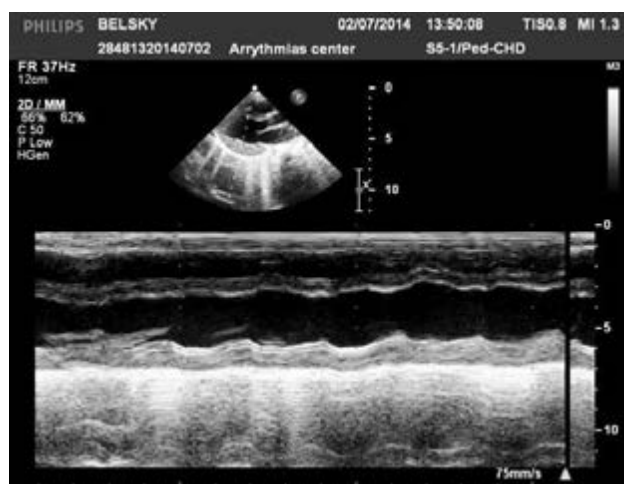


Рис. 2. Эхокардиограмма ребенка Б. с синдромом Барта.

Умеренное расширение полости левого желудочка, конечный диастолический диаметр левого желудочка 34 мм при норме 32 мм, снижение общей систолической функции — фракция выброса по Тейхольцу 32%, по Симпсону 29%. Признаки некомпактного миокарда на уровне средних нижних сегментов.

Коагулограмма: протромбин 79%, МНО 1,19. Небольшое снижение уровня фибриногена С (1,6 г/л) и расчетного фибриногена (1,9 г/л). Небольшое увеличение тромбинового и протромбинового времени, времени фибринолиза и содержания растворимого фибрин-мономерного комплекса. Высокий уровень Д-димера (2596 нг/мл).

По данным ультразвукового исследования брюшной полости размеры печени умеренно увеличены (вертикальный косой размер правой доли 7,5 см, левой доли 5,0 см), соотношение долей 1,2:1 (норма 1,5:1). Нижний край выступает на 0,9 см из-под реберной дуги. Эхогенность паренхимы повышена, воротная вена не расширена, скорость кровотока в пределах нормы, нижняя полая вена не расширена, отмечено расширение печеночных вен I-го порядка, сосудистый рисунок усилен. Остальные органы брюшной полости без особенностей.

Продолжена комбинированная терапия сердечной недостаточности: капотен в дозе 1 мг/кг, дигоксин 0,03 мг 2 раза в день, триампур ¼ таблетки, фуросемид 2 мг в сутки, лазикс 0,4 мл внутривенно или внутримышечно 2 раза в день (при декомпенсации), постепенное титрование дозы дилатренда, начиная с 0,8 мг 1 раз в день до максимальной 0,4 мг/кг в сутки. Проводится метаболическая терапия: 30% элькар 1200 мг/сут, коэнзим Q₁₀ 60 мг/сут, неонотон 0,7 – 1 г внутривенно капельно №5, витамины группы В.

Заключение

Особенностью поражения сердца в нашем наблюдении явилась ранняя манифестация заболевания, начиная с первых дней жизни, с частыми периодами

декомпенсированной сердечной недостаточности. Поражение сердца характеризовалось сочетанием дилатационной кардиомиопатии, синдрома некомпактного миокарда, признаками фиброэластоза эндокарда. Нарушений сердечного ритма, электрической нестабильности миокарда, удлинения интервала Q–T у наблюдаемого нами мальчика не выявлено. На фоне сердечной декомпенсации, возникновения отеочного синдрома, резкого увеличения преднагрузки отмечалось увеличение трикуспидальной недостаточности, транзиторная легочная гипертензия. Мальчик получает комбинированную терапию сердечной недостаточности (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, дилатренд, мочегонные), при декомпенсации сердечной недостаточности проводится инотропная поддержка. Кроме того, ребенку проводится метаболическая терапия энерготропными препаратами (левокарнитин, коэнзим Q₁₀, неонотон, витамины группы В).

Течение заболевания нестабильное с периодами декомпенсации на фоне интеркуррентных заболеваний. Вместе с тем на фоне увеличения дозы мочегонных препаратов и усиления инотропной поддержки удается быстро компенсировать состояние ребенка. В настоящее время состояние мальчика стабильное, степень сердечной недостаточности не превышает 2-й функциональный класс по классификации NYHA (Нью-Йоркской сердечной ассоциации), что позволяет надеяться на относительно благоприятное течение заболевания. Необходимо дальнейшее динамическое наблюдение. При неэффективности комплексной терапии хронической сердечной недостаточности с частыми периодами декомпенсации рекомендовано решить вопрос о трансплантации сердца.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. *Wilkinson J., Landy D., Colan., Towbin J.* The Pediatric Cardiomyopathy Registry and Heart Failure: Key Results from the First 15 Years. *Heart Fail Clin* 2010; 6: 4: 401–413.
2. *Towbin J.A., Lowe A.M., Colan S.D. et al.* Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006; 296: 1867–1876.
3. *Wicks E.C., Elliott P.M.* Genetics and metabolic cardiomyopathies. *Herz* 2012; 37: 6: 598–610.
4. *Byers S., Ficocioglu C.* Infant with cardiomyopathy: When to suspect inborn errors of metabolism? *World J Cardiol* 2014; 6: 11: 1149–1155.
5. *Cox G.F.* Diagnostic Approaches to Pediatric Cardiomyopathy of Metabolic Genetic Etiologies and Their Relation to Therapy. *Prog Pediatr Cardiol* 2007; 24: 15–25.
6. *Towbin J.* Inherited cardiomyopathies. *Circ J* 2014; 78: 10: 2347–2356.
7. *Hershberger R., Jill D., Siegfried M.* Clinical and Genetic Issues in Familial Dilated Cardiomyopathy. *JACC* 2011; 57: 16: 1641–1649.
8. *Tariq M., Ware S.M.* Importance of genetic evaluation and testing in pediatric cardiomyopathy. *World J Cardiol* 2014; 6: 11: 1156–1165.
9. *Vreken P., Valianpour F., Nijtmans L.G. et al.* Defective remodeling of cardiolipin and phosphatidylglycerol in Barth syndrome. *Biochem Biophys Res Comm* 2000; 279: 378–382.
10. *Koshkin V., Greenberg M.L.* Cardiolipin prevents rate-dependent uncoupling and provides osmotic stability in yeast mitochondria. *Biochem J* 2002; 364: 317–322.
11. *Schlame M., Towbin J.A., Heerdt P.M. et al.* Deficiency of tetralinoleoyl-cardiolipin in Barth syndrome. *Ann Neurol* 2002; 51: 634–637.
12. *Klingenberg M.* Cardiolipin and mitochondrial carriers. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1788: 2048–2058.
13. *Gonzalez F., Gottlieb E.* Cardiolipin: setting the beat of apoptosis. *Apoptosis* 2007; 12: 877–885.
14. *Barth P.G., Scholte H.R., Berden J.A. et al.* An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leucocytes. *J Neurol Sci* 1983; 62: 327–355.
15. *Kelley R.I., Cheatham J.P., Clark B.J. et al.* X-linked dilated cardiomyopathy with neutropenia, growth retardation, and 3-methylglutaconic aciduria. *J Pediatr* 1991; 119: 738–747.
16. *Wortmann S.B., Kluijtmans L.A., Rodenburg R.J. et al.* 3-Methylglutaconic aciduria-lessons from 50 genes and 977 patients. *J Inher Metab Dis* 2013; 36: 6: 913–921.
17. *Roberts A.E., Nixon C., Steward C.G. et al.* The Barth syndrome registry: distinguishing disease characteristics and growth data

- from a longitudinal study. *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 2726–2732.
18. *Brady A.N., Shehata B.M., Fernhoff P.M.* X-linked fetal cardiomyopathy caused by a novel mutation in the TAZ gene. *Prenat Diag* 2006; 26: 462–446.
19. *Ades L.C., Gedeon A.K., Wilson M.J.* Barth syndrome – clinical features and confirmation of gene localization to distal Xq28. *Am J Med Genet* 1993; 45: 327–334.
20. *Spencer C.T., Bryant R.M., Day J. et al.* Cardiac and clinical phenotype in Barth syndrome. *Pediatrics* 2006; 118: E337–E346.
21. Николаева Е.А., Леонтьева И.В., Семенов В.А. и др. Синдром Барта. *Рос вестн перинатол и педиатр* 1998; 43: 5: 37–42. (Nikolaeva E.A., Leont'eva I.V., Semenov V.A. et al. Barth syndrome. *Ros vestn perinatol i pediater* 1998; 43: 5: 37–42.)
22. *Hanke S.P., Gardner A.B., Lombardi J.P., Manning P.B.* Left ventricular noncompaction cardiomyopathy in Barth syndrome: an example of an undulating cardiac phenotype necessitating mechanical circulatory support as a bridge to transplantation. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 1430–1434.
23. *Clarke S.L., Bowron A., Gonzalez I.L. et al.* Barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 12; 8: 23. doi: 10.1186/1750-1172-8-23.
24. Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Николаева Е.А. Синдром Барта. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 5: 33–41. (Leont'eva I.V., Belozarov Yu.M., Nikolaeva E.A. Barth syndrome. *Ros vestn perinatol i pediater* 2015; 5: 33–41.)
25. *Rigaud C., Lebre A., Touraine R. et al.* Natural history of Barth syndrome: A national cohort study of 22 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 70.
26. *Spencer C.T., Byrne B.J., Gewitz M.H. et al.* Ventricular arrhythmia in the X-linked cardiomyopathy Barth syndrome. *Ped Cardiol* 2005; 26: 632–637.
27. *Martin A.B., Garson A.Jr., Perry J.C.* Prolonged QT interval in hypertrophic and dilated cardiomyopathy in children. *Am Heart J* 1994; 127: 64–70.
28. *Acehan D., Vaz F., Houtkooper R.H., James J.* Cardiac and skeletal muscle defects in a mouse model of human Barth syndrome. *J Biol Chem* 2011; 286: 899–908.
29. *Spencer C.T.* Barth Syndrome Registry. USA: Barth Syndrome Foundation, 2011; <http://www.barthsyndromeregistry.org>

Поступила 09.12.15

Эхокардиографический скрининг детей и подростков при допуске к занятиям спортом

А.С. Шарыкин, П.А. Субботин, В.И. Павлов, В.А. Бадтиева, И.И. Трунина, Н.Е. Попова, Е.В. Шильковская

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова» Минздрава РФ; ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения Москвы; ЗАО «Абсида» (Детская поликлиника «Литфонда»); ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения Москва

Echocardiographic screening in children and teenagers to be admitted to sports activities

A.S. Sharykin, P.A. Subbotin, V.I. Pavlov, V.A. Badtieva, I.I. Trunina, N.E. Popova, E.V. Shilykovskaya

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; Moscow Research and Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow Healthcare Department, Moscow; ZAO "Absida" (Children's Polyclinic, Literature Foundation), Moscow; Z.A. Bashlyeva City Children's Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow

Дети и подростки являются тем контингентом, для которого оценка врожденной патологии сердца как препятствия к занятиям спортом требуется наиболее часто. В связи с этим обследованы 440 спортсменов в возрасте $15,6 \pm 1,8$ года, занимающихся различными видами спорта в течение $6,4 \pm 2,5$ года и прошедших эхокардиографическое (ЭхоКГ) -исследование. Частота врожденной структурной аномалии сердца по направляющим диагнозам составляла 17,5% (77), после ЭхоКГ-верификации — 54,1% (238) ($p < 0,0000$). У 114 (47,9%) спортсменов были рекомендованы ограничения объема и интенсивности тренировок в связи с морфологическими и функциональными изменениями сердца. У 124 (52,1%) подобных изменений, препятствующих занятиям спортом, выявлено не было.

Выводы. 1. При определении противопоказаний для занятий спортом необходимо проведение ЭхоКГ-скрининга врожденной патологии сердца, так как установление диагноза на основании только клинического осмотра и ЭКГ не представляется возможным. 2. Сам по себе факт наличия врожденной аномалии сердца не является противопоказанием для занятий спортом; необходима оценка гемодинамических нарушений, связанных с данной патологией. 3. Аномально расположенные хорды и трабекулы не сопровождаются какими-либо осложнениями и не являются препятствием для занятий спортом.

Ключевые слова: дети, спорт, врожденные пороки сердца, аномальные хорды, пролапс митрального клапана, эхокардиография.

Children and teenagers are a group in which congenital heart disease (CHD) is most commonly considered as a contraindication to sports activities. In this connection, 440 athletes aged 15.6 ± 1.8 years, who had been going for sports for 6.4 ± 2.5 years and who had undergone echocardiography, were examined. The rate of congenital heart disease according to the preliminary diagnoses was 77 (17.5%), that after echocardiographic verification was 238 (54.1%) ($p < 0.0000$). Training volume and intensity limitations were recommended in 114 (47.9%) athletes because of cardiac morphological and functional changes. These changes contradicting sports activities were not found in 124 (52.1%) athletes.

Conclusions. 1. EchoCG screening for congenital heart disease is required to define contraindications to sports activities, for it is impossible to establish its diagnosis only on the basis of clinical examination and ECG. 2. The mere fact of CHD is not a contraindication to athletic activities; is necessary to evaluate hemodynamic disorders associated with this pathology. 3. Abnormally located chordae and trabeculae are neither followed by any complications and nor a contradiction to sports activities.

Key words: children, sports, congenital heart diseases, abnormal chordae, mitral valve prolapse, echocardiography.

В России необходимость медицинского обследования лиц, занимающихся физкультурой и спортом, регламентируется соответствующим приказом Минздрава РФ от 2010 г. [1], обязывающим врачей осуществлять полноценную диагностику состояния их здоровья, в том числе сердечно-сосудистой системы. Данная задача вполне осуществима в связи

с широким внедрением за последнее десятилетие такого высокоинформативного неинвазивного метода исследования, как эхокардиография (ЭхоКГ). Полученные с ее помощью данные позволяют формировать новые представления о нарушениях внутрисердечной гемодинамики, которые могут сопровождать врожденные пороки сердца, и ограничивать

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:71–79

Адрес для корреспонденции: Шарыкин Александр Сергеевич — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им Н.И. Пирогова; ст. научн. сотр. МНПЦМРВиСМ 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Субботин Павел Андреевич — врач функциональной диагностики указанного Центра

Павлов Владимир Иванович — д.м.н., зав. отделением функциональной диагностики указанного Центра

Бадтиева Виктория Асланбековна — д.м.н., проф., зав. филиалом №1 (клиника спортивной медицины) указанного Центра

Попова Наталья Евгеньевна — врач функциональной диагностики указанного Центра

105120 Москва, Земляной вал, д. 53

Трунина Инна Игоревна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им Н.И. Пирогова; зав. кардиологическим отделением ДГКБ им. З.А. Башляевой

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Шильковская Елена Викторовна — врач функциональной диагностики ЗАО «Абсида» (Детская поликлиника «Литфонда»)

125319 Москва, ул. Красноармейская, д. 23 А

или не ограничивать физическую активность детей. Многочисленные зарубежные, а также отечественные исследования на эту тему служат основой для документов, рекомендующих ту или иную тактику при решении вопросов о допуске молодых лиц к занятиям спортом. Наиболее полно они представлены в материалах 36-й Бетесдской конференции, Европейской кардиологической ассоциации и российских национальных рекомендаций по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу [2–4]. Однако можно констатировать, что реальное врачебное обеспечение российского спорта значительно отстает от рекомендаций, основанных на научных данных. До последнего времени официальные рекомендации указывают на врожденные пороки сердца и даже дополнительные хорды в левом желудочке как безусловное противопоказание для занятий спортом [5]. А практические врачи часто принимают решения о допуске, руководствуясь своим пониманием ситуации. В связи с этим нами проанализированы реальные данные о частоте врожденных аномалий сердца среди юных спортсменов, проходящих эхокардиографический контроль.

Характеристика детей и методы исследования

За последний год обследованы 3000 спортсменов, которые были направлены на консультацию спортивными врачами, врачами общего профиля или педиатрами в связи с наличием шума над областью сердца, аритмиями, изменениями ЭКГ, артериальной гипертензией, указаниями на гипертрофию миокарда и/или расширение полостей сердца при предыдущих ЭхоКГ-исследованиях, а также указаниями на врожденный порок сердца или пролапс митрального клапана в анамнезе. Последний, формально не являясь врожденным пороком сердца, также был включен в анализ в связи с частой встречаемостью данного диагноза у лиц, направляемых на консультацию. Для настоящего исследования отобраны 440 человек в возрасте до 18 лет (в среднем $15,6 \pm 1,8$ года), занимающихся спортом на постоянной основе не менее 6 ч в неделю. Лиц мужского пола было 355 (80,7%), женского — 85 (19,3%).

Основные виды спорта составляли командные игры (44%), спортивные единоборства (33,5%), водные дисциплины (10,3%), художественная гимнастика (5,5%), силовые виды (4,2%), а также прочие виды спорта (2,5%). Длительность занятий — $6,4 \pm 2,5$ года в среднем. В исследование не включены лица, имевшие артериальную гипертензию, а также первичные нарушения ритма или проводимости, препятствующие занятиям спортом. Исследования и консультативный прием кардиолога проводили в присутствии родителей, с помощью которых выяснялись анамнестические данные, жалобы детей и их физическая активность на тренировках. Следует отметить, что ос-

новные жалобы были представлены лишь чувством усталости после тренировок, частыми ОРВИ, эпизодами сильных сердцебиений — всего в 12% наблюдений. Специфических для пороков сердца симптомов, свидетельствующих о наличии сердечной недостаточности или артериальной гипоксемии, выявлено не было. У 88% детей жалобы полностью отсутствовали.

ЭхоКГ-исследование проводили на ультразвуковом сканере фазированными секторными датчиками с частотой 3–5 МГц (General Electric, США и Toshiba Hario, Япония) в соответствии с рекомендуемыми способами оценки размеров полостей сердца и толщины миокарда левого желудочка [6]. Первичное (скрининговое) исследование выполняли в парастернальной проекции длинной и короткой оси левого желудочка (время исследования от 12 до 18 мин). При обнаружении какой-либо патологии ее особенности и возможные последствия изучали в дополнительных доступах и проекциях. Отклонения структур сердца от популяционных норм анализировали по z-фактору, рассчитанному в соответствии с рекомендациями [7, 8]. Верхней границей допустимых размеров считали z-фактор, равный 2,36 (99-й процентиль). Условия тренировок корректировали при наличии изменений сердца и сосудов, которые являлись следствием врожденного порока сердца (см. таблицу).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ «Statistica 8.0» (США). Для сравнения количественных показателей разных групп при нормально распределенных переменных использовали *t*-критерий Стьюдента, для ненормально распределенных — непараметрические статистические методы. В ходе анализа использовался уровень значимости различий $p < 0,05$.

Результаты

Различные варианты структурной патологии сердца у детей, направленных на ЭхоКГ, фигурировали в 77 (17,5%) случаях (см. таблицу). Частоту патологий определяли способы диагностики на местах: диагноз пролапса митрального клапана ставили специалисты по ЭхоКГ, гипертрофию определяли преимущественно по изменениям на ЭКГ, септальные дефекты, патологию аортального клапана и аномально расположенные хорды — по наличию шума в сердце. Преобладающими диагнозами являлись пролапс митрального клапана и врожденный порок сердца со сбросом крови слева направо (септальные дефекты — открытое овальное окно, дефект межжелудочковой перегородки, а также открытый артериальный проток).

После ЭхоКГ-верификации частота патологий существенно изменилась, в том числе по пролапсу митрального клапана снизилась в 15 раз, а по септальным дефектам и аномалиям аортального клапана и корня аорты увеличилась в 5 и 24 раза соответственно (см. таблицу). Отдельно были рассмотрены

аномально расположенные хорды и трабекулы в левом желудочке. Направляющий диагноз был связан либо с небольшим шумом в сердце, либо с визуальным обнаружением данных структур при ЭхоКГ-исследовании. Нами эти структуры были выявлены у подавляющего числа обследованных лиц (87,5%), независимо от наличия врожденного порока сердца. Так как сами по себе они не сочетались с какими-либо нарушениями внутрисердечной гемодинамики или нарушениями электрической активности сердца, препятствующими высокой физической деятельности, то рассматривались как вариант нормы и не учитывались в дальнейшем как патологическая трансформация сердца.

Врожденные пороки сердца, приводящие к существенным расстройствам кровообращения, у спортсменов являются казуистикой, так как при начале профессиональных занятий спортом происходит соответствующий «естественный» отбор. В соответствии с этим в наших наблюдениях встретились только 3 (0,7%) случая, при которых было необходимо хирургическое вмешательство: две катетерных эм-

болизации открытого артериального протока и одно окклюдерное закрытие дефекта межпредсердной перегородки.

У 114 (47,9%) спортсменов имеющаяся патология в сочетании со спортивными нагрузками приводила к дилатации камер сердца или корня аорты или гипертрофии миокарда, превышающим 99-й процентиль для данной площади поверхности тела, в связи с чем им было рекомендовано ограничить объем и интенсивность тренировок (см. таблицу). У 124 (52,1%) человек морфологических или функциональных нарушений, связанных с пороком сердца и препятствующих занятиям спортом, выявлено не было.

Обсуждение

Кардиологическое обследование спортсменов перед допуском к тренировкам и соревнованиям представляет собой задачу, по-разному решаемую в разных странах. К примеру, в Италии спортивные врачи проводят ежегодное обследование атлетов с записью 12 каналов ЭКГ. Это помогает исключить кардиопатии, которые могут привести к внезапной

Таблица. Частота структурной патологии сердца среди 440 спортсменов, абс. (%)

Патология	Частота при направлении	Частота окончательная	Возможные последствия порока сердца	Изменены условия тренировок (% от данной патологии)
Пролапс митрального клапана	45(10,2)	3 (0,7)*	Увеличение левых отделов сердца	1 (33,3)
Трикуспидальная недостаточность >2 степени	3 (0,7)	6 (1,4)	Увеличение правых отделов сердца	0
ВПС со сбросом крови слева направо (всего)	14 (3,2)	71 (16,1)*	Увеличение левых или правых отделов сердца	4 (5,6)
В том числе: открытое овальное окно и ДМПП	8 (1,8)	56 (12,7)	Увеличение правых отделов сердца	2 (3,6)
ДМЖП	6 (1,4)	13 (2,9)	Увеличение левых отделов сердца, ЛГ	0
ОАП	0 (0,0)	2 (0,4)	Увеличение левых отделов сердца, ЛГ	2 (100)#
Дисфункция аортального клапана (стеноз и/или недостаточность)	3 (0,7)	46 (10,5)*	Гипертрофия или дилатация левого желудочка	35 (76,1)
Аномалии корня аорты	2 (0,4)	74 (16,8)*	Аневризма аорты	74 (100)
Аневризма межпредсердной перегородки изолированная	6 (1,4)	22 (5,0) [§]	Нет	0
Стеноз легочной артерии	2 (0,4)	8 (1,8)	Гипертрофия правого желудочка	0
Сеть Хиари в правом предсердии, евстахиева заслонка	2 (0,4)	8 (1,8)	Нет	0
Итого: врожденные аномалии сердца	77 (17,5)	238 (54,1)*	—	114 (47,9)
Итого: отсутствуют врожденные аномалии сердца	363 (82,5)	202 (45,9)*	—	—

Примечание. ДМПП — дефект межпредсердной перегородки; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки; ОАП — открытый артериальный проток; ЛГ — легочная гипертензия.

* $p < 0,0000$ по сравнению с предыдущей группой; [§] $p < 0,01$; # — оперированы.

смерти [9, 10]. В США рекомендации по допуску дают обычные врачи, основываясь только на физикальном и анамнестическом обследовании. Однако во всем мире кардиологическим вопросам уделяется все больше внимания. Так, в Европейском обществе кардиологов с 2005 г. функционирует секция спортивной медицины, а аналогичная секция при Американском колледже кардиологии создана в 2011 г. Обращает на себя внимание тот факт, что 33% членов этой секции представляют специалисты по визуализации сердца [11]. Таким образом, оценка его морфологии все больше выходит на первый план.

Дети и подростки являются тем контингентом, для которого оценка врожденного порока сердца как препятствия к занятиям спортом требуется наиболее часто. Исследования в этой области обычно ориентированы на возможность возникновения внезапной смерти и отражены в соответствующих авторитетных рекомендациях [2–4]. Однако, как следует из тех же рекомендаций, многие пороки при отсутствии осложнений не являются препятствием для занятий спортом, по крайней мере, по облегченной программе. Тем не менее в РФ до сих пор доминирует точка зрения, в соответствии с которой сам факт наличия врожденного порока сердца или просто дополнительных хорд и трабекул в левом желудочке служит противопоказанием для допуска к спортивным занятиям [5]. Мы полагаем, что для адекватной оценки ситуации необходимо рассматривать не только наличие порока как такового, но и типичные последствия данного порока в виде нарушений гемодинамики и развивающегося ремоделирования сердца.

Выявление врожденных аномалий сердца. Эхокардиография считается «золотым стандартом» в диагностике пороков сердца, однако не является рутинным методом исследования спортсменов. Обычно к ней прибегают при наличии каких-либо клинических признаков дисфункции сердца. Наиболее частым симптомом является шум, который трактуют как проявление порока или так называемых «малых аномалий сердца». Последняя категория весьма неоднородна. С одной стороны, к ней часто относят истинные пороки, однако практически не нарушающие кровообращение, — двустворчатый аортальный клапан, открытое овальное окно, дилатированную аорту, пролапс митрального клапана. С другой стороны, существуют действительно малые аномалии, к которым прежде всего можно отнести хорды и трабекулы, располагающиеся на пути потоков крови в желудочках. Данные структуры обнаруживаются в половине случаев на аутопсии в сердцах и нередко сопровождаются возникновением шумов в сердце [12]. Однако в изолированном виде они никогда не нарушают гемодинамику и шум, создаваемый ими, можно охарактеризовать как «невинный». Так называемые «ложные хорды» могут сочетаться с нарушениями ритма, однако не чаще, чем другие вну-

трилопстные структуры, и требуют аблации только в 1,5% случаев всех желудочковых аритмий [13]. Таким образом, сами по себе они не должны являться противопоказанием для спортивных тренировок.

В спортивной популяции в силу естественного отбора обычно встречаются пороки сердца, которые протекают без существенных нарушений гемодинамики и гипоксемии. Однако профессиональные занятия создают значительные динамические (объемные) и статические (давлением) нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Эти нагрузки определяются не только самой физической активностью, но и окружающими условиями — эмоциональной обстановкой, квалификацией соперника, желанием достичь высоких результатов и т. п. В таких ситуациях гемодинамическое значение имеющихся пороков может усилиться, приводя к дополнительным нагрузкам на сердце, что необходимо учитывать при врачебной экспертизе.

Для массового обследования спортсменов с возможной патологией сердца необходима скрининговая методика, отвечающая следующим требованиям: 1) частота заболевания в популяции высокая; 2) заболевание хорошо изучено; 3) тест не дает большого количества ложноположительных и ложноотрицательных результатов; 4) скрининг экономически эффективен. Мы полагаем, что предложенная схема исследования с помощью ЭхоКГ позволяет быстро и точно выявить основные врожденные аномалии сердца, встречающиеся у спортсменов. В опытных руках среднее время диагностики составляет 14 мин, а стоимость подобного исследования по зарубежным данным не превышает 7,5 долларов США [14]. Основной проекцией является парастеральная проекция длинной и короткой оси левого желудочка. При данном доступе возможно выявление практически всех основных аномалий. Естественно, при обнаружении каких-либо пороков для оценки осложнений, которые могут их сопровождать, исследование должно быть продолжено в необходимом объеме.

Существующие научные рекомендации и наш опыт позволяют оценивать последствия наиболее частых патологий у спортсменов и тактику наблюдения при них следующим образом.

Сеть Хиари представляет собой ретикулярную ткань, располагающуюся между нижней полую вену и верхним отделом правого предсердия, и при сокращениях сердца выглядит как подвижные нити различной плотности с плетевидными движениями. При проведении ЭхоКГ сеть Хиари обнаруживают примерно у 2% пациентов. В большинстве наблюдений дополнительно выявляют открытое овальное окно (83%) и/или аневризму межпредсердной перегородки (24%). Как правило, данная аномалия протекает бессимптомно. Высказываются предположения об участии сети Хиари в патогенезе артериальных эмболий (при сочетании с открытым овальным окном).

Однако непосредственно в пределах данной структуры источники тромбов не обнаруживали. Более того, некоторые исследователи считают, что сеть может улавливать тромбы, поступающие из глубоких вен, и таким образом предотвращать легочные эмболии [15]. Четкой связи сети Хиари с какими-либо нарушениями ритма также не установлено. Какие-либо проблемы, связанные с сетью Хиари, у спортсменов не описаны, в связи с чем ее обнаружение не должно служить противопоказанием к занятиям спортом.

Аневризма межпредсердной перегородки представляет собой взбухание первичной перегородки в области овальной ямки, которое может быть направлено в сторону как правого, так и левого предсердия (рис. 1). При постановке диагноза опираются на различные критерии: у детей радиус аневризмы должен составлять не менее 6 мм, у взрослых — не менее 15 мм. Аневризма имеется у 0,2% лиц в нормальной популяции, у 42% сочетается с межпредсердным шунтом и всего лишь у 9% — с нарушениями ритма [16]. Данная патология имеет благоприятное естественное течение в большинстве случаев — обнаруженная в грудном возрасте, она подвергается редукции и исчезает в течение 12–25 мес [17]. Осложнения, которые пытаются связывать с аневризмой межпредсердной перегородки, включают ишемические инсульты головного мозга, мигрень с аурой, аритмии. Однако данные о ее роли обычно косвенные и основаны только на более частом обнаружении такой аневризмы у больных с соответствующими проблемами (примерно у 15–27,7% из них), чем у здоровых лиц (4–9,9%). Проспективные исследования не выявляют повышенной частоты тромбоэмболий у пациентов с аневризмой межпредсердной перегородки [18, 19]. Какие-либо осложнения, связанные с наличием изолированной аневризмы у спортсменов, не описаны, противопоказаний к занятиям спортом нет.

Открытое овальное окно. Небольшое отверстие в межпредсердной перегородке представляет собой частое явление, оно встречается приблизительно у 20–25% взрослых людей [20]. Значение данного отверстия определяется величиной сброса крови через него. С течением времени возможны случаи как спонтанного закрытия отверстия (до 70%), так и увеличения его размеров (1,8% детей) с соответствующим возрастанием артериовенозного сброса [21, 22]. При выполнении нагрузки достоверное увеличение потока крови через межпредсердное сообщение регистрируют лишь в единичных случаях. Величину сброса крови измеряют в виде показателя Q_p/Q_s , т.е. отношения объемного легочного кровотока к объемному системному кровотоку. Это позволяет количественно оценить степень нарушения внутрисердечной гемодинамики. Легочная гипертензия встречается крайне редко, однако измерение давления в легочной артерии (систолического или сред-

него) полезно при динамическом наблюдении за пациентами и при исследованиях с дозированной физической нагрузкой.

При межпредсердных сообщениях с большим сбросом крови, требующих оперативного лечения, занятия спортом запрещены. Показания к операции закрытия межпредсердного сообщения:

- отношение $Q_p/Q_s > 1,5$;
- дилатация правых отделов сердца;
- парадоксальные тромбоэмболии (из венозного в артериальное русло);
- прогрессирующее повышение давления в легочных сосудах.

При отсутствии осложнений и небольшом сбросе крови ($Q_p/Q_s < 1,5$), в том числе при выполнении нагрузки, открытое овальное окно не является противопоказанием к занятиям спортом. Тактика наблюдения при межпредсердном сообщении:

- при небольших отверстиях и $Q_p/Q_s \leq 1,1$ рекомендуется ЭхоКГ один раз в год;
- при Q_p/Q_s в диапазоне от 1,1 до 1,5 и интенсивных занятиях спортом рекомендуется проведение ЭхоКГ при каждой плановой диспансеризации спортсменов (обычно каждые 6 мес).

Двустворчатый аортальный клапан является наиболее частой врожденной патологией сердца (2,2% в популяции) и представляет собой аномалию, при которой имеются только две створки вместо положенных трех [23]. При этом одна из них обычно большего размера и имеет гребень, который часто ошибочно трактуют как место сращения двух створок. В большинстве случаев порок протекает доброкачественно, длительное время не вызывая серьезных нарушений кровообращения. Однако известны проблемы, сопровождающие двустворчатый аортальный клапан: его дисфункция (наиболее часто — стеноз), а также патологическая трансформация корня аорты в виде дилатации, расслаивающей аневризмы или ее разрыва. В наших



Рис. 1. ЭхоКГ при аневризме межпредсердной перегородки (указана стрелкой), взбухающей в правое предсердие, с размером в основании 15 мм.

наблюдениях до 26% пациентов с двухстворчатым аортальным клапаном имели дилатацию восходящей аорты. Для оценки структурных изменений аорты необходимо выполнять измерения диаметра не только аортального клапана, но и самой аорты на уровне синусов Вальсальвы, синотубулярного соединения и восходящей части сосуда. Измерения выполняют по внутреннему краю сосуда в систолу (рис. 2). Менее подвержена патологической трансформации зона дуги аорты.

Роль стенозированного клапана может значительно возрастать при мышечной активности, особенно при занятиях спортом, приводя к неблагоприятным последствиям в виде гипертрофии миокарда, нарушений систолической и/или диастолической функции сердца. Различная патология аорты является причиной внезапной смерти у спортсменов в 1,7% случаев. При этом на первом месте стоит аортальный стеноз (43,2%), а остальные связаны с диссекцией, разрывом аорты или ее коарктацией. Для аортального стеноза характерна смерть непосредственно после нагрузки (95%). Трагические исходы при внеклапанной патологии аорты могут развиваться как после нагрузки (64%), так и во время работы сидя или во сне. Недостаточность аортального клапана у спортсменов встречается гораздо реже стеноза. Сам по себе двухстворчатый аортальный клапан без его дисфункции или патологической трансформации аорты не является противопоказанием для занятий спортом. Тактика наблюдения при двухстворчатом аортальном клапане включает следующие моменты:

- ежегодный контроль состояния аортального клапана и степени его дисфункции;
- ежегодный контроль размеров полостей сердца и толщины миокарда левого желудочка, особенно при дисфункции аортального клапана. Увеличение указанных размеров в динамике, особенно с превышением соответствующих нормативов, считается основанием для изменения режима тренировок или запрета на занятия спортом;
- ежегодное измерение диаметра аорты на стандартных уровнях; прогрессирующее расширение аорты — одно из оснований для изменения режима тренировок или запрета на занятия спортом;
- при интенсивных занятиях спортом ЭхоКГ исследования проводят каждые 6 мес, в том числе с дозированной физической нагрузкой.

Пролапс митрального клапана. Наиболее частой клапанной патологией, диагностируемой у спортсменов на уровне спортивных диспансеров и участковых врачей, является пролапс митрального клапана. Однако представления отечественных специалистов о данной патологии остаются неполными, что приводит к ряду диагностических ошибок. Как показывает наш многолетний опыт, основные вопросы, вызывающими затруднения, чаще всего следующие: понятие пролапса митрального клапана как заболевания,



Рис. 2. ЭхоКГ в парастернальной проекции длинной оси левого желудочка.

Места измерения диаметра восходящей аорты: 1 — синусы Вальсальвы; 2 — синотубулярная зона; 3 — восходящая аорта.

алгоритм диагностики с помощью ЭхоКГ, отсутствие единообразного описания патологии. В связи с этим мы считаем своим долгом, прежде всего, остановиться на типовых ошибках в диагностике пролапса митрального клапана.

Необходимо различать два понятия: пролапс митрального клапана как отдельное самостоятельное заболевание и как результат неправильной трактовки пространственного расположения створок клапана при ультразвуковом исследовании. Наиболее частой причиной истинного пролапса митрального клапана является миксоматозная дегенерация, сопровождающаяся прогрессирующей недостаточностью клапана, которая в свою очередь остается причиной прочих осложнений. При исследовании такого клапана обнаруживают удлинение хорд и увеличение размеров створок, а также дилатацию клапанного кольца. Возможно также утолщение створок, которое измеряют в фазу диастолы в их средней трети, а не на краях, так как ложное «утолщение» на краях могут имитировать мальпигиевы узелки — места прикрепления хорд.

Наиболее частой причиной ошибочных диагнозов пролапса митрального клапана считается трактовка банальной выпуклости митральных створок как симптома пролапса [24]. В связи с этим следует указать, что, во-первых, створки митрального клапана в норме не являются плоскими, а всегда имеют определенную выпуклость, что подтверждается трехмерной ЭхоКГ и интраоперационными наблюдениями. Во-вторых, четырехкамерная проекция не пригодна для диагностики, так как створки митрального клапана всегда будут иметь выпуклость, направленную в сторону левого предсердия в силу анатомического строения и особенностей прохождения ультразвукового луча.

В ЭхоКГ-протоколе вместо *степени пролапса* необходимо указывать *точную величину* пролапса в миллиметрах, так как связи между существующей

классификацией степени пролапса и прогнозом заболевания нет. Единственным прогностически важным фактором является степень регургитации на клапане. Суммирование существующих в литературе рекомендаций для точной диагностики пролапса митрального клапана позволяет опираться на следующие методические приемы и критерии заболевания:

1. Состояние митрального клапана на предмет пролапса оценивают в В-режиме в парастернальной проекции длинной оси левого желудочка.
2. В данной проекции должно быть *смещение* створок клапана в левое предсердие (за проекцию фиброзного кольца) более чем на 2 мм во время систолы. Не рекомендуется использовать в описании клапана изолированное словосочетание «прогибание створок», так как это может дезориентировать врача-клинициста, а на самом деле соответствовать нормальному состоянию клапана.
3. Необходимо искать дополнительные критерии заболевания — дилатацию фиброзного кольца, избыточность (увеличение размеров) створок, удлинение хорд вследствие миксоматозной дегенерации клапанного аппарата.

По зарубежным данным, частота пролапса митрального клапана среди молодых спортсменов (около 1%) не превышает таковую в обычной популяции [25]. Плохой прогноз определяется в первую очередь наличием значительной регургитации, дилатацией левого предсердия более 40 мм, фибрилляцией предсердий, низкой фракцией выброса (<50%) [26]. При отсутствии подобных факторов риска возможно длительное выполнение больших нагрузок [27, 28]. В настоящем исследовании регургитация, требующая коррекции физических нагрузок, была выявлена только у одного спортсмена с верифицированным диагнозом пролапса, и она не коррелировала с его степенью. Таким образом, можно предложить следующий алгоритм наблюдения за пациентами:

1. Пролапс митрального клапана без регургитации и других осложнений подлежит ЭхоКГ-контролю не чаще одного раза в год и не является препятствием для занятий спортом.
2. При наличии небольшой регургитации (1–2-й степени) и продолжении занятий спортом — контроль каждые 6 мес.
3. При наличии регургитации 3–4-й степени занятия спортом запрещены.
4. Рекомендуется также проводить ЭхоКГ-исследование в условиях дозированной физической нагрузки для определения гемодинамического значения пролапса. Увеличение недостаточности клапана во время нагрузки — повод для изменения режима тренировок или запрета на занятия спортом.

Трикуспидальная недостаточность 2–3-й степени встречается в популяции достаточно часто (до 85,7%) и не является предметом терапии [29]. Выраженная регургитация (3–4-я степень) требует более внима-

тельной оценки ее последствий, которые могут проявиться объемной перегрузкой правого предсердия и его расширением, а также симптомами застойной сердечной недостаточности в большом круге кровообращения. В наших наблюдениях подобные изменения не найдены ни в одном случае. Какие-либо проблемы, связанные с трикуспидальной недостаточностью у спортсменов, в доступной литературе также не описаны, в связи с чем ее обнаружение не должно служить противопоказанием к занятиям спортом. Единственным исключением может быть усиление регургитации, регистрируемое с помощью ЭхоКГ при дозированной физической нагрузке.

По нашим данным, различная врожденная патология сердца встретилась у 54,1% спортсменов, направленных на ЭхоКГ-исследование. Так как диагноз обнаруженных врожденных аномалий не мог быть поставлен только по клиническим или ЭКГ-симптомам, ультразвуковое исследование становится определяющим при многих спорных ситуациях. Зарубежные исследователи при использовании ЭхоКГ-скрининга обнаруживают врожденную патологию сердца у 4,0–5,8% спортсменов [30, 31], и у половины из них она может служить причиной недопуска к занятиям. В наших наблюдениях частота врожденных аномалий сердца оказалась значительно выше (54,1%). Однако она не отражает истинную частоту в спортивной популяции, так как относится только к тем пациентам, которые прошли ЭхоКГ-исследование в связи с наличием определенной симптоматики. Тем не менее количество недопущенных до дальнейших занятий спортсменов составило также примерно половину от этих лиц, и важность данного метода диагностики очевидна.

В то же время наши наблюдения показывают, что сам по себе факт наличия врожденной патологии сердца не может быть препятствием для интенсивных физических упражнений. До 52,1% детей в настоящем исследовании успешно занимались спортом на протяжении $6,4 \pm 2,5$ года без возникновения каких-либо последствий для сердца. При пороках, существенно нарушающих кровообращение, дети, как правило, рано подвергаются оперативному лечению, а вопрос о профессиональных спортивных занятиях не возникает. Главную проблему для педиатров и спортивных врачей представляют так называемые пограничные, «нехирургические» патологии или пациенты после корригирующих операций. В этих случаях задачей обследования является определение сердечно-сосудистых аномалий, которые при регулярных спортивных занятиях могут приводить к патологическому ремоделированию сердца или неожиданной смерти.

Любопытно, что многие авторы в последние годы сообщают о сравнительно низкой частоте внезапной смерти среди спортсменов по сравнению с обычной «неспортивной» популяцией. Так, С. Lawles и соавт., обобщившие данные литературы на эту тему,

приводят частоту всего 0,44–2,28 на 100.000 пациенто-лет в первой и 6,37 на 100.000 пациенто-лет во второй группе [11]. Однако спортсмены — это публичная группа населения и даже единичные трагические эпизоды оказываются сильным потрясением для публики. Изучение причин этих происшествий показывает, что наиболее опасными заболеваниями являются различные виды кардиомиопатий и аномалии коронарных артерий; врожденные пороки сердца в этом аспекте протекают значительно благоприятней, и они скорее могут привести к дилатации или гипертрофии сердца с последующей хронической сердечной недостаточностью. Таким образом, наиболее важным результатом обследования должна стать не констатация порока сердца, а характеристика гемодинамических нарушений, выявленных у данного конкретного пациента с пороком сердца. Что касается пролапса митрального клапана, для системы отечественного здравоохранения характерна его гипердиагностика более чем в 15 раз, что связано с использованием устаревших критериев пролапса. Кроме того, завышены риски, которые связывают с наличием пролапса.

Современная детская кардиология располагает хорошо обоснованными знаниями о естественном течении и типичных осложнениях большинства патологий, и решение о допуске должно основываться на этих знаниях, а не на представлениях о пороках как фатальных заболеваниях. Дифференцированный подход к оценке врожденных аномалий сердца особенно важен в свете задач, поставленных в последние годы в связи с возрождением программы ГТО, — необходимо исключать необоснованные препятствия для спортивной активности детей.

ЭхоКГ-исследование в последние годы получило широкое распространение, и первичная оценка врожденных аномалий сердца стала возможной на уровне поликлиник, спортивных диспансеров или региональных диагностических центров. В большинстве случаев получаемые результаты оказывают решающее влияние на определение допустимой физической активности, тактику терапевтического вмешательства и наблюдения за детьми. В таких условиях необходим

единый методический подход, позволяющий, с одной стороны, разрешать соответствующий уровень физической активности детям с пороками сердца и незначительными расстройствами гемодинамики, а с другой — исключать опасность их инвалидизации или даже смерти. В связи с этим врачи ультразвуковой диагностики должны совершенствоваться в распознавании врожденной патологии и ее последствий, а кардиологи — в оценке состояния спортсменов с выявленной патологией.

Наши данные показывают, что в большинстве случаев дети-носители врожденных аномалий сердца при отсутствии каких-либо существенных нарушений структуры и функции сердца могут заниматься спортом в течение длительного времени. Однако они нуждаются в активном диспансерном наблюдении в соответствии с имеющимися рекомендациями для отдельных патологий.

Выводы

При определении возможностей занятиями спортом необходимо проведение ЭхоКГ-скрининга врожденной патологии сердца, так как установление диагноза на основании только клинического осмотра и ЭКГ не представляется возможным.

Частота врожденных аномалий сердца среди детей, занимающихся спортом и обследованных с помощью ЭхоКГ, составляет в среднем 54,1%.

Верификация диагнозов с помощью ЭхоКГ существенно изменяет структуру диагнозов, предполагаемых на местах.

Сам по себе факт наличия врожденного порока сердца не принято считать противопоказанием к занятиям спортом. Необходима оценка связанных с ним гемодинамических нарушений. В нашей серии пациентов гемодинамические последствия пороков отсутствовали у 52,1% детей даже при многолетних тренировках.

Аномально расположенные хорды и трабекулы не являются врожденной патологией сердца, сопровождающейся какими-либо осложнениями, в связи с чем не служат противопоказанием для занятий спортом.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ (Минздравсоцразвития России) от 9 августа 2010 г. N 613н г. Москва «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи при проведении физкультурных и спортивных мероприятий». 2010; <http://www.rg.ru/2010/10/01/sport-dok.html>. (About the statement of an order of delivery of health care when holding sports and sporting events" of August 9 2010 N 613 n. 2010; <http://www.rg.ru/2010/10/01/sport-dok.html>).
2. Maron B.J., Zipes D.P. Eligibility Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities. 36th Bethesda Conference. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 8: 1313–1375.
3. Pelliccia A., Fagard R., Bjornstad H.H. et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease. A consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. European Heart J 2005; 26: 1422–1445.
4. Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой си-

- стемы к тренировочно-соревновательному процессу. Объединенная рабочая группа по подготовке рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российской ассоциации по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов (РАСМИРБИ), Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМИНЭ), Ассоциации детских кардиологов России. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011; 7: приложение № 6: 2–60. (National recommendations about the admission of athletes with deviations from cardiovascular system to training competitively process. Joint working group on preparation of recommendations of the All-Russian Scientific Organization of Cardiologists (ARSOC), Russian association on sports medicine and rehabilitation of patients and disabled people (RASMIRBI), Russian Society of Holterovsky Monitoring and Noninvasive Electrophysiology (RSHMNE), Association of children's cardiologists of Russia. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2011; 7: appendix No. 6: 2–60.)
5. Макарова Г.А., Мирошникова Ю.В., Дидур М.Д. и др. Медицинские противопоказания к учебно-тренировочному процессу и участию в спортивных соревнованиях. Метод. рекоменд. М, 2014; 105. (Makarova G. A., Miroshnikova Yu.V., Didur M. D. et al. Medical contraindications to educational training process and participation in sports competitions. Method. recomend., М, 2014; 105.)
 6. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Росс кардиол журн 2012; 95: 3: Приложение 1: 1–28. (Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations about a quantitative assessment of structure and function of cameras of heart. Ross Kardiol Zhurn 2012; 95: 3: Suppl 1: 1–28.)
 7. Pettersen M.D., Du W., 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 Echocardiography 2008; 2: 922–934.
 8. Warren A.E., Boyd M.L., O'Connell C., Dodds L. Dilatation of the ascending aorta in paediatric patients with bicuspid aortic valve: frequency, rate of progression and risk factors. Heart 2006; 92: 1496–1500.
 9. Pelliccia A., Di Paolo F.M., Corrado D. et al. Evidence for efficacy of the Italian national pre-participation screening programme for identification of hypertrophic cardiomyopathy in competitive athletes. Eur Heart J 2006; 27: 2196–2200.
 10. Corrado D., Basso C., Pavei A. et al. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. JAMA 2006; 296: 1593–1601.
 11. Lawless C.E., Olshansk B., Washington R.L. et al. Sports and exercise cardiology in the United States. Cardiovascular specialists as members of the Athlete Healthcare Team. J Am Coll Card 2014; 63: 15: 1461–1472.
 12. Silbiger J.J. Left ventricular false tendons: anatomic, echocardiographic, and pathophysiologic insights. J Am Soc Echocardiogr 2013; 26: 582–588.
 13. Abouezzeddine O., Suleiman M., Buescher T. et al. Relevance of endocavitary structures in ablation procedures for ventricular tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21: 245–254.
 14. Weidenbener E.J., Krauss M.D., Waller B.F. Incorporation of screening echocardiography in the preparticipation exam. Clinical J Sport Medicine 1995; 5: 2: 86–89.
 15. Rizzello V., Lombardo A., Colizzi C., Pennestrì F. Entrapment of a floating thrombus in the right atrium by persistent Chiari's network: A barrier to massive pulmonary embolism. Intern J Cardiology 2009; 132: e40–e41.
 16. Barthelmess A., Harten M., Mein G. et al. The incidence and associated abnormalities of atrial septal aneurysms – A review of 106,418 Echocardiograms. Heart, Lung and Circulation 2012; 21: S143–S316.
 17. Ozcelik N., Atalay S., Tutar E., Ekici F. Prevalence of interatrial septal aneurysm in newborns and their natural course. Pediatr Cardiol 2006; 27: 343–346.
 18. Di Tullio M.R., Sacco R.L., Sciacca R.R. et al. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 797–802.
 19. Faggiano P., Frattini S., Piovesana P. et al. Low cerebrovascular event rate in subjects with patent foramen ovale and different clinical presentations. Results from a prospective non-randomized study on a population including patients with and without patent foramen ovale closure. Intern J Cardiol 2012; 156: 47–52.
 20. Hagen P.T., Scholz D.G., Edwards W.D. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc 1984; 59: 17–20.
 21. Cockerham J.T., Martin T.C., Gutierrez F.R. et al. Spontaneous closure of secundum atrial septal defect in infants and young children. Am J Cardiol 1983; 52: 1267–1271.
 22. Шарыкин А.С., Яшина М.А., Шильковская Е.В. Клиническое наблюдение увеличения диаметра открытого овального окна в подростковом возрасте. Росс вестн перинатол и педиатр 2013; 1: 40–43. (Sharykin A.S., Yashina M. A., Shilykovskaya E.V. Clinical supervision of increase in diameter of an open oval window at teenage age. Ros vestn perinatol i pediatri 2013; 1: 40–43.)
 23. De Mozzi P., Longo U.G., Galanti G., Maffull N. Bicuspid aortic valve: a literature review and its impact on sport activity. British Medical Bulletin 2008; 85: 63–85.
 24. Шарыкин А.С. Проплапс митрального клапана – изменения в критериях диагностики и варианты течения заболевания. Consilium medicum (Педиатрия) 2013; 2: 43–48. (Sharykin A.S. Prolaps of the mitral valve – changes in criteria of diagnostics and options of a course of a disease. Consilium medicum (Pediatriya) 2013; 2: 43–48.)
 25. Hepner A.D., Morrella H., Greaves S. et al. Prevalence of mitral valvar prolapse in young athletes. Cardiology in the Young 2008; 18: 402–404.
 26. Avierinos J.-F., Gersh B.J., Melton J. III et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. Circulation 2002; 106: 1355–1361.
 27. Шарыкин А.С., Попова Н.Е., Бадтиева В.А. и др. Проплапс митрального клапана у юных спортсменов. Росс вестн перинатол и педиатр 2014; 59: 6: 40–45. (Sharykin A.S., Popova N.E., Badtiyeva V.A., et al. A prolapse of the mitral valve at young athletes. Ros vestn perinatol i pediatri 2014; 59: 6: 40–45.)
 28. Wand O., Prokupertz A., Grossman A., Assa A. Natural history of mitral valve prolapse in military aircrew. Cardiology 2011; 118: 1: 50–54.
 29. Singh J.P., Evans J.C., Levy D. et al. Prevalence and clinical determinants of valvular regurgitation. Cardiology 1992; 81: 365–370.
 30. Malhotra R., Saunders C., Eagle J. et al. Screening elite athletes with congenital echo: feasibility and findings in our first year. JACC 2012; 59: 13: Suppl: E1930.

Поступила 14.08.15

Организация отделений последующего наблюдения в постнеонатальном периоде детей, родившихся недоношенными

Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская, М.И. Зиборова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

To set up further premature infant follow-up units in the postnatal period

E.S. Sakharova, E.S. Keshishian, G.A. Alyamovskaya, M.I. Ziborova

Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Обсуждаются перспективы развития системы оказания реабилитационной медицинской помощи недоношенным детям в Российской Федерации. Отражены подходы к организации лечебно-диагностической работы отделений последующего наблюдения недоношенных детей. Сформулированы квалификационные характеристики врача в отделении; показаны принципы оценки развития детей, родившихся недоношенными. Представлены результаты работы Центра коррекции развития недоношенных детей.

Ключевые слова: недоношенные дети, система «последующего наблюдения».

The paper discusses prospects for developing a rehabilitation medical care system for premature infants in the Russian Federation. It shows approaches to setting up treatment and diagnostic departments to further follow up preterm infants. A physician's qualification characteristics at the department are formulated; the principles in the evaluation of premature infants' development are shown. The results of the activities of the Center for Correction of Preterm Infant Development are given.

Key words: premature infants, further follow-up system.

Современные достижения в неонатологии способствуют выживанию все большего количества недоношенных детей [1, 2]. Интенсивная терапия новорожденных и тактика выхаживания недоношенных детей в России претерпела существенные изменения за последние 15 лет [1, 3].

Совершенствование акушерских тактик, применение стероидов в антенатальном периоде с целью улучшения адаптации легких плода к родам, использование экзогенного сурфактанта с первых минут жизни ребенка в сочетании с подбором оптимальных режимов респираторной поддержки, внедрение метода СРАР (continuous positive airway pressure; метод, обеспечивающий положительное давление в дыхательных путях), вытеснение пролонгированной интубации и механической вентиляции привели к значительному снижению частоты тяжелого респираторного дистресс-синдрома у детей [3–8]. Применение современных лекарственных препаратов, схем вскармливания, внедрение раннего офтальмологического вмешательства способствуют адаптации

и сравнительно более быстрой стабилизации состояния новорожденных с низкой и экстремально низкой массой при рождении [9, 10]. Все это является следствием улучшения оказания медицинской помощи недоношенным детям в первые месяцы после рождения на данном этапе развития отечественной медицины [1–3, 11–12].

Однако дети, родившиеся раньше срока, нуждаются в особом внимании и в постнеонатальном периоде, поскольку у них длительно сохраняются проблемы, которые в дальнейшем могут приводить к развитию хронических заболеваний и инвалидности [3–5, 9, 11, 12].

В первые два года жизни у недоношенных детей выражены изменения со стороны центральной нервной системы, нервно-мышечной регуляции, нейросенсорного аппарата, дыхательные нарушения, связанные с незрелостью легочной ткани, кардиопатии, постгипоксическая нефропатия, дисфункции желудочно-кишечного тракта, нарушения эндокринной регуляции и фосфорно-кальциевого обмена [3, 5, 10–12]. В дальнейшем для этих детей типично позднее становление активной речи, особенности коммуникативности, проблемы усидчивости и восприятия, сложности формирования мелкой моторики, протодиссомния, низкие показатели физического развития [8, 9, 12–14].

Годы работы показали, что наблюдение недоношенных детей не должно ограничиваться ранним возрастом (наиболее распространенный интервал — первые три года жизни), так как и в последующие периоды детства возникает много вопросов по состоя-

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:80–89

Адрес для корреспонденции: Сахарова Елена Станиславовна — к.м.н., врач-педиатр Центра коррекции развития детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., руководитель того же Центра Алямовская Галина Александровна — врач-педиатр того же отделения

Зиборова Мария Игоревна — аспирант того же Центра

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

нию их здоровья и психической зрелости (готовность к школе, особенности полового созревания, выбор профессии). Как правило, пациентов, у которых нет двигательных нарушений к 3 годам, привычно относят к группе благоприятного исхода развития. Однако к 6–8 годам только 50% недоношенных детей демонстрируют средние показатели интеллектуального развития, у 20% отмечаются признаки значительной задержки, что становится особенно заметным в процессе обучения в массовой школе [5, 6, 9, 15].

Особенно важно, что дети с пограничными умственными способностями при существующей системе оценки остаются вне поля зрения специалистов и не получают корректирующего лечения. Поэтому необходим длительный срок наблюдения за этим сложным контингентом пациентов на протяжении всего периода детства.

Известно, что после выписки из отделений патологии новорожденных дети попадают в поликлиническую сеть, под наблюдение врачей, которые часто трактуют состояние недоношенных без учета особенностей физиологии последних. Кроме того, в настоящее время в практической педиатрии существует раздельное наблюдение недоношенных детей педиатрами и специалистами узкого профиля, что часто сопряжено с полипрагмазией, обилием лабораторных исследований, назначением большого количества лекарственных препаратов (до 15, по нашим подсчетам), часто антагонистического действия.

Основными задачами наблюдения недоношенного ребенка после выписки из неонатального стационара являются:

- 1) оценка психомоторного развития и динамический контроль состояния здоровья с учетом физиологии недоношенных детей;
- 2) дифференциация диагностики у недоношенных детей органической патологии и функциональных расстройств;
- 3) коррекция выявленных отклонений, лечение и обследование с учетом особенностей созревания нервной системы;
- 4) поддержка родителей с учетом психологических основ переживаемого семьей стресса.

Для реализации принципов наблюдения недоношенных детей в 1997 г. на базе Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (до 2014 г. Московский НИИ педиатрии и детской хирургии) был создан Центр коррекции развития недоношенных детей, представляющий собой отделение «последующего наблюдения» (в соответствии с названием подобных структур «follow-up» в англоязычной литературе) [9, 14, 15]. Планируя работу нашего центра, мы определили:

- 1) какие специалисты требуются для качественно-го наблюдения недоношенного ребенка;
- 2) какие обследования и сроки их проведения необходимы для недоношенного ребенка;

3) какое количество времени оптимально для оценки состояния недоношенного ребенка на педиатрическом приеме.

Основой центра «последующего наблюдения» является амбулаторное звено, которое состоит из консультативной помощи и стационара дневного пребывания. Это позволяет недоношенному ребенку большую часть времени находиться в психологически комфортных домашних условиях, предопределяет возможность ранней выписки из неонатальных отделений, обеспечивает высокую преемственность специалистов всех этапов выхаживания.

В нашей работе предпочтение было отдано стационарзамещающим формам оказания медицинской помощи. В амбулаторно-консультативное отделение принимаются недоношенные дети по обращаемости, а также по направлению лечебных учреждений Москвы, Московской области и других регионов России. Для детей из удаленных от Москвы регионов, а также для проведения сложных диагностических и лечебных процедур развернут стационар круглосуточного пребывания. В центре функционирует отдел заочного консультирования, в том числе по системе телемедицины. В настоящее время под наблюдением в центре находится более 2000 недоношенных детей, из них 420 детей, рожденных с массой тела 1000–1500 г, 110 детей с массой тела менее 1000 г, из них 40 детей, рожденных с массой тела 460–640 г.

Анализ работы показал, что большинство наблюдаемых детей к 3 годам жизни имели нормальные показатели психомоторного и соматического развития, однако у части пациентов отмечались отклонения в состоянии здоровья, связанные с патологией опорно-двигательной системы, нарушениями когнитивной сферы, зрительного и слухового анализатора. В 30 % случаев наблюдаемые дети сформировали хронические заболевания: у 16% диагностирован детский церебральный паралич, у 25% – задержка психомоторного развития, у 15% – патология зрения и слуха, при этом у 30% имелись сочетания инвалидизирующих состояний (детский церебральный паралич и умственная отсталость, слепота, обструктивный синдром и т.д.). Следует отметить, что при этом только 40% пациентов за время наблюдения нуждались в услугах круглосуточного стационара.

Научно-методические разработки сотрудников нашего центра позволяют сформулировать следующие предложения по наблюдению недоношенных детей в постнатальном периоде и помогают ответить на следующие практические вопросы.

Как оценить развитие недоношенного ребенка?

Оценку соматического состояния, нервно-психического и моторного развития необходимо проводить на основании *скорректированного возраста* (разница фактического возраста и недостающих до 37 нед гестации). Простое соотношение показателей развития с данными, характерными для доношенных

сверстников, нередко приводит к ошибочной диагностике низкого прироста психомоторных навыков, нерациональному назначению специальной терапии.

Самым сложным вопросом рационального ведения недоношенных детей можно считать вопрос оценки их состояния, т.е. определение критериев нормы и патологии — безусловным критерием здоровья является поступательное приобретение навыков психомоторного развития по всем линиям, прирост показателей физического развития в соотношении с возрастом. Основная идея в выборе метода тестирования заключается в том, что психомоторное развитие каждого конкретного ребенка должно оцениваться по одной и той же шкале, тогда будет заметен прирост функций, другими словами, необходима однотипность исследований.

Кто из специалистов должен наблюдать недоношенного ребенка?

Внедряя нашу методику оказания медицинской помощи недоношенному ребенку в практическое здравоохранение, мы предлагаем сконцентрировать образовательные усилия на специальной подготовке высококвалифицированного педиатра, который будет использовать дополнительные возможности медицинского учреждения только в случае необходимости. В отделениях «последующего наблюдения» должны работать высокообразованные специалисты, ориентированные в проблемах развития с учетом нужд недоношенного ребенка, специалисты с широким кругом умений и знаний в области неонатологии, педиатрии, неврологии, гастроэнтерологии, генетики, нутрициологии, вакцинопрофилактики. Кроме того, необходимы консультанты, которые хорошо знают особенности созревания недоношенных детей: невролог, кардиолог, офтальмолог и врач функциональной диагностики.

Право на окончательное решение в постановке диагноза, выбор оптимальной схемы лечения должны принадлежать одному основному лечащему врачу. В противном случае многочисленные консультации и медицинские манипуляции будут чрезмерной нагрузкой для ребенка.

Какие принципы терапии недоношенного ребенка?

Лечение ребенка необходимо проводить исходя из его состояния и показателей развития, а не из тяжести неонатального периода и перенесенной перинатальной патологии. При одинаково тяжелом начале исходы развития недоношенных детей могут быть различными, что определяется прежде всего компенсаторными возможностями организма и качеством оказания медицинской помощи. В каждом индивидуальном случае течение периода адаптации новорожденного и отягощение акушерского анамнеза матери не определяют исход развития недоношенного ребенка.

Результаты научных исследований показывают, что при однократном осмотре трудно определить

исход психомоторного развития — глубина поражения ЦНС становится более понятной в процессе наблюдения за развитием малыша. С одной стороны, степень незрелости и экстремальные факторы при рождении отрицательно сказываются на развитии ребенка, с другой — в каждом конкретном случае необходим индивидуальный прогноз, поскольку индивидуальны резервные пластические возможности мозга [11, 13]. Основой «последующего наблюдения» является выделение главной проблемы неблагополучия в состоянии здоровья недоношенного ребенка на момент обследования, выбор оптимального варианта помощи, направленной на коррекцию питания, улучшение показателей физического развития, уменьшение влияния гипоксии и улучшение созревания мозговых структур, уменьшение ятрогении и полипрагмазии, несмотря на отягощенный анамнез и противоречивые мнения консультантов.

В нашей работе мы придерживаемся следующего принципа — никакое лечение не будет эффективно, если мы не дадим ребенку необходимую энергию путем оптимизации вскармливания для потенцирования его собственных процессов компенсации. Учитывая сложности вскармливания недоношенных детей (длительное становление координации сосания и глотания, быстрая истощаемость сосательного рефлекса, необходимость дробного кормления малыми порциями, при этом высокая потребность в энергии и белках), необходимы советы по оптимизации грудного вскармливания, применению фортификаторов грудного молока, подбору специализированных адаптированных смесей, купированию кишечных колик.

Если состояние ребенка, прирост навыков его развития соответствуют скорректированному возрасту, независимо от анамнеза и тяжести перенесенной патологии в неонатальном периоде, не требуется никаких медикаментозных и физических вмешательств в его естественное развитие.

Каковы сроки осмотров, кратность и длительность наблюдения недоношенного ребенка?

На основании анализа 15-летнего периода работы нашего центра [9, 14, 15] мы разработали схему наблюдения, выделив оптимальные сроки и частоту обследований недоношенного ребенка за 36 мес его жизни, что особенно важно в современный период перехода оплаты медицинских услуг по системе ОМС (см. схему).

Комментируя представленную схему, следует отметить следующее:

- ежемесячный осмотр неврологом можно не проводить, если педиатр прошел специальное обучение и может оценить общий неврологический статус самостоятельно, умеет пользоваться шкалами (типа INFANIB — Infant neurologic international battery; Ellison P., 1995) для оценки мышечно-постурального тонуса младенцев. При выявлении

значимых отклонений в неврологическом статусе необходимо обращение к неврологу. Если врачи педиатры не имеют специальной подготовки по основам неврологии для оценки статуса недоношенного ребенка, осмотр невролога должен осуществляться ежемесячно;

- нейросонография проводится, если этого требуют данные предшествующего обследования, например, при перивентрикулярной лейкомаляции или внутрижелудочном кровоизлиянии 2–3 степени. При отсутствии изменений на предшествующих нейросонограммах повторное обследование осуществляют по показаниям, при ухудшении неврологического статуса и выраженном отставании в развитии (при этом предпочтительнее проведение магнитно-резонансной томографии);
- биохимическое исследование крови с анализом показателей ферментов, электролитов, контролем функции печени и почек проводятся по показаниям с учетом травматичности внутривенного забора крови. Однако для детей, родившихся на сроке

менее 32 нед, особенно для детей с экстремально низкой массой тела, показания значительно расширяются при получении фортификаторов грудного молока, при использовании смесей с повышенной осмолярностью и калорийностью, при затяжной желтухе, при сниженной прибавке массы тела (менее 10-й центили), при отставании в психомоторном развитии более чем на два возрастных периода и при симптомокомплексе «вялого ребенка».

Таким образом, мы рекомендуем проводить только те обследования, которые действительно нужны конкретному ребенку, с учетом его состояния в момент обращения. Например, при отсутствии клинических показаний нейросонография не требует ежемесячного повторения, независимо от формы первоначального повреждения ЦНС. Так, при внутрижелудочковом кровоизлиянии 2–3-й степени организация сгустка происходит, как правило, в течение первых 2 мес жизни с формированием компенсаторной вентрикуломегалии. В случае отсутствия клинико-лабораторных признаков гипертензионно-

Схема. Наблюдение за ребенком, родившимся недоношенным (2007 г.).

Возраст ребенка скорректированный (месяцы)	2–3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	30	36
Осмотр педиатра	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Сбор жалоб, анамнез заболевания, анализ выписки, обследования	+														
Сбор жалоб		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Антропометрия (масса/длина тела, окружность головы)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Оценка питания	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Оценка психомоторного развития (по одной выбранной в отделении шкале)		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Оценка соматического статуса		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Оценка неврологического статуса педиатром		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Нейросонография		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Электроэнцефалография		–	–	+	–	–		+	–	–		+	–	–	–
Электрокардиография		–	–	+	–	–	+	–	–	–	+	–	–	–	+
Холтеровское мониторирование	По показаниям														
УЗИ внутренних органов, почек, тимуса, щитовидной железы		–	–	+											
Осмотр окулиста	+	+													
Аудиологическое обследование		+													
УЗИ тазобедренных суставов		+													
Анализ крови клинический (или только оценка уровня гемоглобина)	+	+	–	–	–	+	–	–	–	+	–	+	+	–	+
Анализ мочи клинический	По показаниям														
Биохимический анализ крови	По показаниям														
Рекомендации: питание, лечение, вакцинация, развитие	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

гидроцефального синдрома не требуется постоянного контроля величины расширения желудочков мозга, так как это не изменяет лечебную тактику и не требует назначения дегидратационной терапии. Недоношенным детям, даже при отсутствии первичного поражения ЦНС, свойственны периоды относительной компенсаторной нормотонзивной вентрикуломегалии без клинических проявлений, которая также не требует медикаментозного вмешательства.

Наибольший риск развития судорог приходится на 4–6-й месяц скорректированного возраста, особенно это касается детей с перинатальным поражением ЦНС (внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция). В этот же период, как правило, планируется осуществление активных реабилитационных мероприятий (физиотерапевтические процедуры, применение лекарственных препаратов, активизирующих обменные процессы в организме). Поэтому в указанный период проводится электроэнцефалография. В дальнейшем исследование назначается только при эпизодах нарушения сознания у ребенка.

Эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование, биохимический анализ крови детям, обследованным в неонатальном стационаре, целесообразно осуществлять только по специальным показаниям. Обычно достаточным является контроль ЭКГ при первом посещении и перед началом интенсивных реабилитационных мероприятий с использованием физических воздействий, кинезотерапии и физиопроцедур.

Осмотр офтальмолога проводится регулярно каждую неделю при наличии ретинопатии, после достижения регресса — 1 раз в 6 мес; при отсутствии ретинопатии — профилактические осмотры 1 раз в год. Аудиологический скрининг проводится однократно при положительном результате. В том случае, когда тест не пройден, повторное исследование целесообразно в 4 мес скорректированного возраста, если и в этом возрасте получены отрицательные данные, показано специальное обследование [16].

Кроме того, мы определили, какие специалисты необходимы — это ведущий педиатр и врач функциональной диагностики, широко ориентированные в проблемах недоношенности. За дополнительными консультациями мы обращаемся только в случае выявления отклонений от нормального варианта развития.

Приводим разработанные нами алгоритмы наблюдения недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией (рис. 1) и поражением ЦНС (рис. 2) [11, 13, 14, 17].

На первый взгляд может показаться, что по указанной схеме и работают педиатры, однако основное отличие данного амбулаторного приема от консультирования доношенного ребенка участковым врачом заключается в отсутствии в последнем случае комплекса патологии, который оказывает влия-

ние на физическое и психомоторное развитие пациента. Кроме того, у ребенка, рожденного в срок, нет необходимости выделять ведущую причину неблагополучия и корректировать дополнительные назначения коллег.

Как и где организовать наблюдение?

Для наблюдения недоношенных детей с учетом закономерностей роста и развития, особенностей формирования у них хронических и острых заболеваний, отличающихся от таковых у доношенных сверстников, необходима организация особой структуры — специализированных лечебно-профилактических подразделений. Создание подобных структур позволит своевременно выявлять отклонения и проводить рациональную коррекцию состояния здоровья недоношенных детей.

Наблюдение может осуществляться в условиях «кабинета катамнеза», отделениях раннего возраста, соматического, неврологического стационара, детских поликлиник и т.д. Вариантов организации может быть много, выбор зависит от возможностей оказания медицинской помощи в лечебном учреждении конкретного региона России. При решении этого вопроса, с одной стороны, важно учитывать преемственность между специалистами второго этапа выхаживания и последующего лечебно-профилактического учреждения, с другой стороны, необходимо рационально использовать материально-техническую базу педиатрического отделения.

Оптимально расположение отделений выхаживания новорожденных и последующего наблюдения в лечебном учреждении на одной территории. В этом случае консультанты находятся в шаговой доступности и к перинатальному центру, и к амбулаторно-поликлиническим отделениям, и к стационару. Если таких условий нет, желательно близкое расположение неонатального стационара и педиатрического отделения, что позволит рационально использовать работу специалистов узкого профиля — окулиста, невролога и других консультантов. Если ни одно из отделений выхаживания новорожденных в городе не сопряжено с детской больницей, то возможна организация Центра «последующего наблюдения» на базе крупного педиатрического госпиталя, куда будут направляться все недоношенные дети региона.

Как спланировать и рационально использовать рабочее время, необходимое для оценки состояния недоношенного ребенка на педиатрическом приеме?

Учитывая сложность оказания консультативной медицинской помощи недоношенным детям, мы проанализировали структуру амбулаторного педиатрического приема: сбор анамнеза и жалоб, методику осмотра, анализ конкретного случая, составление рекомендаций и консультирование родителей:

- жалобы — рассказ матери о состоянии ребенка;
- анамнез — анализ жизни и заболеваемости, краткий конспект выписки из неонатального стационара;

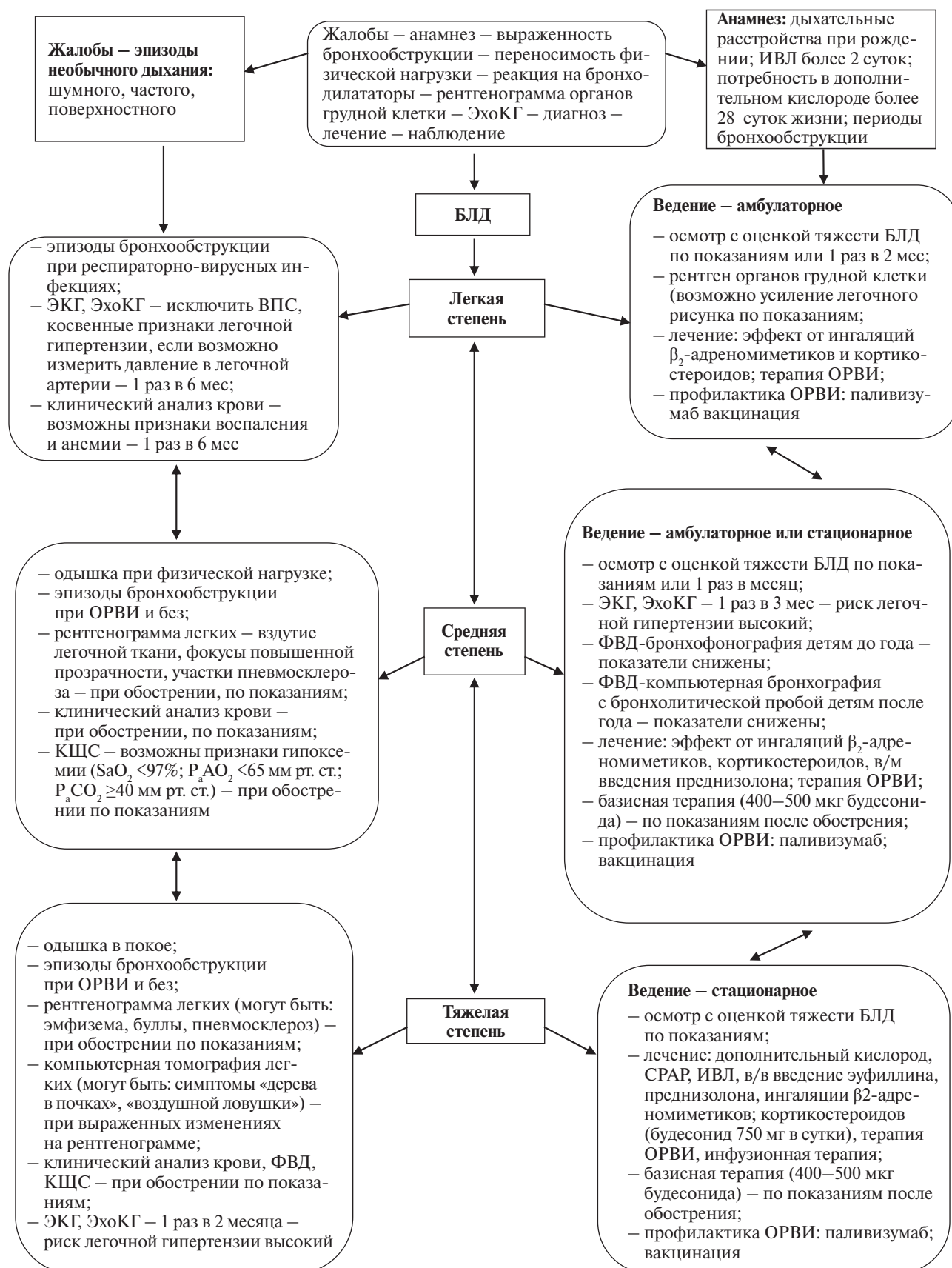


Рис. 1. Схема оказания медицинской помощи пациентам с бронхолегочной дисплазией (БЛД) на амбулаторном этапе. ВПС — врожденный порок сердца; КЩС — кислотно-щелочное состояние; ФВД — функция внешнего дыхания; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

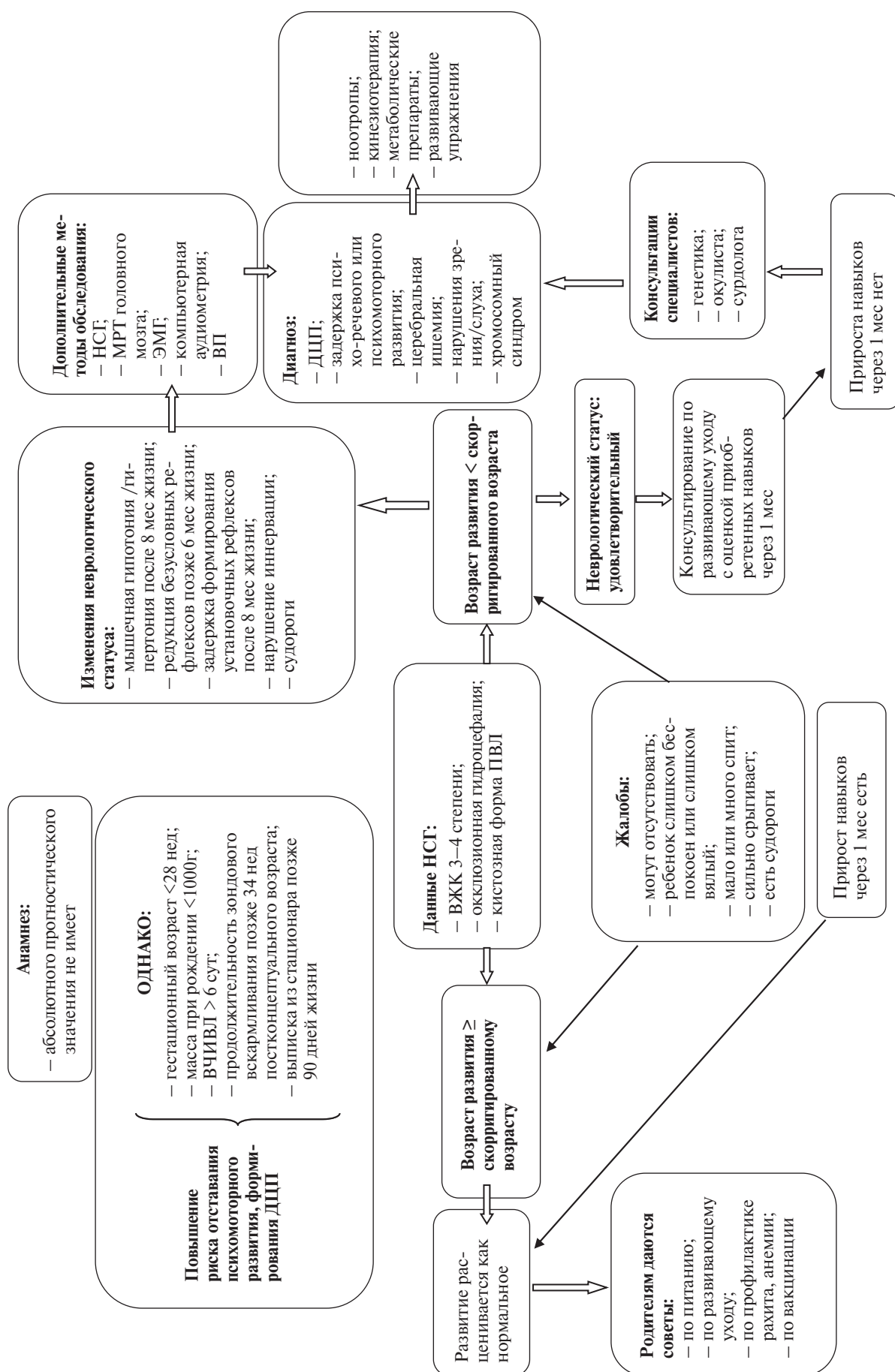


Рис. 2. Алгоритм наблюдения недоношенного ребенка с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

ВЧИВЛ — высокочастотная ИВЛ; НСГ — нейросонография; ВЖК — внутрижелудочковое кровообращение; ПВД — перивентрикулярная лейкомаляция; ЗВП — зрительные вызванные потенциалы; ДЦП — детский церебральный паралич.

- антропометрические показатели (измерение массы тела, роста, окружности головы) — оценка в сравнении с центильными таблицами и предыдущими показателями;
- соматический и нутритивный статус пациента — оценка по общепринятым стандартам;
- психомоторное развитие — оценка по единой шкале в динамическом сравнении с фактическим и скорригированным возрастом;
- неврологический статус — оценка по общепринятым стандартам;
- ортопедический статус — оценка по общепринятым стандартам;
- оформление медицинской документации, консультирование родителей;
- формулировка клинического диагноза — проводится на основании данных анамнеза, осмотра и обследования;
- выделение основной причины неблагополучия ребенка — выбор способа ее устранения;
- составление плана вакцинопрофилактики — определение сроков вакцинации (при первом визите) с последующей ежемесячной коррекцией;
- планирование обследования — определение необходимых методов обследования на момент осмотра/на следующий месяц;
- советы родителям — консультирование по вскармливанию и развитию.

Таким образом, при каждом обращении педиатром проводится тестирование пациента по всем органам и системам. В соответствии с диагнозом и результатами обследования выделяется основная проблема неблагополучия, подбирается способ ее устранения. Составляется план вакцинопрофилактики (сроки вакцинации определяются при первом визите, затем корректируются каждый месяц); проводится консультирование родителей по питанию и развитию, составляется план ведения ребенка на следующий месяц. В конце приема оформляется медицинская документация, экземпляр заключения выдается родителям.

Особенным по сложности и наиболее затратным во временном плане является первый прием недоношенного ребенка. Как правило, родители обращаются в центр через месяц после выписки ребенка домой, возраст ребенка при этом приблизительно равен 4 мес жизни (для глубоконедоношенного ребенка это 42–44-я неделя гестации). Наиболее трудоемким является сбор анамнеза и анализ медицинской документации, в частности, выписок (их может быть несколько — из отделения реанимации, второго этапа выхаживания, неврологического стационара, детской поликлиники).

Как показывает анализ документации, довольно много времени уходит на подготовку родителями ребенка к осмотру и адаптацию семьи к атмосфере приема. Самым сложным, особенно при первом по-

сещении, является установка контакта с родителями, которые остро переживают преждевременное рождение своего ребенка в плане неопределенности прогноза. Доверительные отношения с лечащим врачом необходимы для формирования благоприятного психологического климата в семье. Надежда и уверенность родителей, их взаимопонимание и поддержка важны для реализации наиболее благоприятного исхода развития и максимальной компенсации функций ребенка.

Мы постарались повлиять на этот показатель, изменив привычную схему приема: родители проходят в кабинет — раздевают ребенка — врач оценивает частоту дыхания, сердечных сокращений, развитие, мышечный тонус и рефлексы, на альтернативную: родители проходят в кабинет — врач оценивает развитие, мышечный тонус и рефлексы — родители раздевают ребенка — врач продолжает осмотр (считает частоту дыхания, сердечных сокращений и т.д.). В нашем случае пациент согрет и более спокоен, результат тестирования более достоверен, мать имеет время на адаптацию, меньше волнуется и быстрее раздевает — одевает ребенка.

Опыт наблюдения показывает, что основные жалобы родителей недоношенного ребенка в первые месяцы жизни сводятся к снижению или отсутствию аппетита, частым и обильным срыгиваниям, нарушениям эвакуации стула, низкой прибавке массы, беспокойству ребенка. Составляя рекомендации первого визита, необходимо сделать акцент на создание комфортных условий быта ребенка — поддержание теплового режима, тактильный контакт с матерью, плавание, коррекция питания и метаболических нарушений, профилактика анемии и рахита, а также вирусно-бактериальной инфекции (составление плана пассивной и активной иммунизации). Таким образом, первоочередными задачами первого визита являются: коррекция питания, оценка зрения ребенка, подбор метаболической терапии, консультирование родителей, составление плана наблюдения на следующий месяц.

На основании опыта работы нашего центра мы считаем все вышеперечисленное гораздо более важным в ведении недоношенного ребенка на амбулаторном этапе в сравнении с распространенной среди педиатров практикой проведения недоношенным детям (особенно с гипоксически-ишемической энцефалопатией) массивной медикаментозной терапии, массажа и физиотерапии, практически сразу после выписки из неонатального стационара.

Представленные данные об особенностях недоношенного ребенка позволили провести хронометраж амбулаторного приема для последующего расчета нагрузки на врача отделения последующего наблюдения. Как показали расчеты, в среднем на прием одного недоношенного ребенка требовалось 57 мин. Однако представленное время оптимально в том случае,

когда нет потребности в дополнительных консультациях. Если такая потребность есть — необходимо большее количество времени для углубленного обследования, проводить которое более рационально в условиях дневного стационара, где ребенок и его родители могут принять пищу и отдохнуть.

Кроме того, период, в который чаще всего выявляются неблагоприятные признаки, свидетельствующие о реализации патологии, типичной для ребенка, рожденного до срока, также является показанием для госпитализации. Болезни, характерные для недоношенных детей, могут встречаться как изолированно, так и сочетано. Основные из них — поражение нервной системы с формированием двигательных нарушений, познавательного дефицита, заболевания легких, глаз и слуха.

В том случае, когда наблюдающий недоношенного ребенка врач-педиатр определяет изменение мышечного тонуса, задержку редукции безусловных рефлексов новорожденных, снижение темпов формирования навыков психомоторного развития, требуется более углубленное обследование — проведение офтальмоскопии, отоакустической эмиссии, нейросонографии и дополнительная консультация невролога, окулиста, сурдолога или оториноларинголога.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. Алямовская Г.А., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Особенности физического развития глубоконедоношенных детей на первом году жизни. Вестн соврем клин мед (Казань) 2013; 6: 6: 6—14. (Alyamovskaya G.A., Keshishian E.S., Sakharova E.S. Characteristics of physical growth in very preterm infants in the first year of life. Vestn Sovrem Clin Med (Kazan') 2013; 6: 6: 6—14.)
2. Баранов А.А., Волгина С.Я., Менделевич В.Д. Недоношенные дети в детстве и отрочестве. М.: Информпресс-94, 2001; 188. (Baranov A.A., Volgina S.Ya., Mendelevich V.D. Preterm children in the childhood and adolescence. Moscow, Informpress-94, 2001; 188.)
3. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией. Федеральные клинические рекомендации. Союз педиатров России. Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. М: ПедиатрЪ, 2014; 52. (Follow-up care for children with bronchopulmonary dysplasia. Federal clinical guidelines. The Union of pediatricians in Russia. Russian association of specialists in perinatal medicine. Moscow: Peditr, 2014; 52.)
4. Дементьева Г.М., Рюмина И.И., Фролова М.И. Выхаживание глубоконедоношенных детей: современное состояние проблемы. Педиатрия 2004; 3: 60—66. (Dementyeva G.M., Riumina I.I., Frolova M.I. Neonatal care for very preterm children: status update on the problem. Peditriya 2004; 3: 60—66.)
5. Калашников С.В. Рекомендации круглого стола Комитета Государственной думы по охране здоровья от 20 октября 2015 г «О состоянии и перспективах развития системы оказания реабилитационной помощи (в том числе детям) в Российской Федерации». Зам глав врача 2015; 1: 104: 6—10. (Kalashnikov S.V. Panel State Duma Committee recommendations in healthcare dated on the 20th of October 2015 «Concerning the state and future development of the rehabilitation system (including children) in Russian Federation». Zam glav vracha 2015; 1: 104: 6—10.)
6. Peters K.L., Rosychuk R.J., Hendson L. et al. Improvement of short and long-term outcomes for very low birth weight infants: Edmonton NIDCAP Trial. Pediatrics 2009; 124: 1009—1018.
7. Franz A.R., Pohlandt F., Bode H.. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5, 4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutrition support. Pediatrics 2009; 123: e101—109.
8. Sherman M.P., Shoemaker C.T. Follow-Up of NICU Patient. Pediatrics 2004; 114: 5: 1377—1397.
9. Шипова В.М. Штатное обеспечение больничной помощи в современных условиях. Зам глав врача 2009; 6: 37: 12—23. (Shipova V.M. Regular provision of hospital care in the current context. Zam glav vracha 2009; 6: 37: 12—23.)
10. Широкова В.И., Филиппов О.С., Чумакова О.В. и др. Об итогах реализации программы «Родовой сертификат». Методическое письмо Департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздравсоцразвития России. Зам глав врача 2010; 1: 44: 14—32. (Shirokova V.I., Filippov O.S., Chumakova O.V. et al. In conclusion of «Delivery certificate» program performance. Guidance note from Department of Development of medical service for children and maternity obstetric service. Ministry of Health and Welfare of Russia. Zam glav vracha 2010; 1: 44: 14—32.)
11. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей. М, 2014; 151. (Ovsyannikov D.Yu. Medical service system for children with bronchopulmonary dysplasia. Guidance for clinicians. Moscow, 2014; 151.)

Заключение

Мы считаем, что наш опыт по разработке и внедрению научно-обоснованной системы специализированной помощи недоношенным детям позволит осуществлять эффективный контроль состояния их здоровья, определять прогноз для жизни и формирования отклонений в развитии, обеспечит повышение качества медицинской и социальной реабилитации, даст возможность решения актуальной задачи здравоохранения — снижения инвалидности и смертности среди детского населения.

12. Порядок оказания неонатологической медицинской помощи. Приказ Минздравсоцразвития России от 01.07.2010 № 409н, зарегистрировано в Минюсте России 14.07.2010, рег. № 17808: http://www.hippocratic.ru/medtext2/medtext_28943.htm. (Statement of neonatal medical care works. Administrative order signed by Ministry of Health and Welfare of Russia dated 01.07.2010 № 409n, registered in Ministry of Justice of Russia 14.07.2010, reg. № 17808: http://www.hippocratic.ru/medtext2/medtext_28943.htm)
13. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Особенности психомоторного развития глубоконедоношенных детей. Вестн соврем клин мед (Казань) 2013; 6: 6: 84–90. (Saharova E.S., Keshishian E.S., Alyamovskaya G.A. Characteristics of psychomotor function in very preterm children. Vestn Sovrem Clin Med (Kazan') 2013; 6: 6: 84–90.)
14. Суслин С.А. Характеристика основных показателей оценки медицинской деятельности амбулаторно-поликлинических учреждений. Зам глав врача 2009; 9: 40: 30–45 (Suslin S.A. Characteristic of key assessment indicators in medical outpatient care service. Zam glav vracha 2009; 9: 40: 30–45.)
15. Царегородцев А.Д., Длин В.В., Сахарова Е.С. и др. Ведение недоношенного ребенка в постнатальном периоде: ошибки и проблемы. Причины врачебных ошибок в педиатрической практике. М: Издательство Оверлей, 2013; 18–25. (Tsaregorodtsev A.D., Dlin V.V., Saharova E.S. et al. Follow-up of very preterm child in postnatal period: mistakes and problems. Reasons of medical errors in pediatric practice. Moscow: Overlej, 2013; 18–25.)
16. Семина Г.Ю. Формирование речевой функции и созревание слухового ответа у недоношенных детей различного гестационного возраста в норме и при гипоксическо-ишемическом поражении ЦНС. Автореф. ...дисс. канд. мед. наук. М., 2007; 27. (Syomina G.Y. Formation of speech and maturation of auditory response in very preterm infants of different gestational age normally and in hypoxic-ischemic brain injury. Avtoref. diss. ... k.m.n. М., 2007, 27.)
17. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Принципы организации помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде. Рос вестн перинат и педиат (Москва) 2014; 59: 1: 40–46. (Saharova E.S., Keshishian E.S. Organization principles in postnatal medical service for preterm children. Ros vestn perinat i pediat (Moscow) 2014; 59: 1: 40–46.)

Поступила 09.11.15

Оптимизация лечения неврологических заболеваний у детей с помощью алиментарной коррекции

Л.А. Текебаева, А.Х. Джаксыбаева, Л.Б. Байгазиева, И.Х. Ризаметов, С.А. Жаныбекова, Р.Б. Кенжегулова

Национальный научный центр материнства и детства, Астана, Казахстан

Optimization of nutritional correction treatment for neurological disorders in children

L.A. Tekebaeva, A.Kh. Dzhaksybaeva, L.B. Baigazieva, I.Kh. Rizametov, S.A. Zhanybekova, R.B. Kenzhegulova

National Research Center for Maternal and Child Health, Astana, Kazakhstan

Представлены результаты проведения исследовательского проекта в отделении неврологии раннего возраста, который показал актуальность нутритивной реабилитации у детей с детским церебральным параличом в возрасте от 3 мес до 5 лет. У 30 наблюдавшихся пациентов изучены причины нарушения питания, произведена оценка и коррекция нутритивного статуса, показана эффективность осуществленных мероприятий. Коррекция питания, проводимая диетологом, совмещалась с такими нехирургическими вмешательствами, как позиционирование, решение о переходе на назогастральный зонд и работа с матерью. Для введения прикорма были выбраны продукты «ФрутоНяня», так как данная продукция обладает низкой иммуногенностью, не вызывает аллергических реакций и может быть использована как в питании детей из групп высокого риска, так и в составе лечебных диет у пациентов с различными заболеваниями.

В результате нами зарегистрировано увеличение массы тела детей в среднем на 305 г в течение 7–10-дневного пребывания в стационаре, при среднем дефиците массы тела 28%; улучшение показателей эмоционального статуса пациентов и ухаживающих лиц на 2–3 балла по 5-балльной шкале; выявлено улучшение эмоционального тонуса (у 75%), процессов жевания (у 28%), глотания (у 35%), снижение частоты эпизодов рефлюкса (у 19%), уменьшение стресса у ухаживающих лиц (у 86%).

Ключевые слова: дети, детская неврология, ДЦП, нутритивная коррекция, нейродетология.

The paper gives the results of a study project at the Infant Neurology Department, which has shown the urgency of nutritional rehabilitation in children aged 3 months to 5 years with infantile cerebral paralysis. Thirty patients were followed up to study the causes of malnutrition, to assess and correct their nutritional status, and to show the efficiency of the measures implemented. A diet corrected by a nutritionist was combined with nonsurgical interventions, such as positioning, a decision on the transition to nasogastric tube feeding, and maternal work. The complementary foods were FrutoNyanya products as the latter are low-immunogenic, cause no allergic reactions, and may be used both in the feeding of high-risk group children and as ingredients of a therapeutic diet for patients with different diseases.

This resulted in 305-g weight gain within 7–10 day of hospital stay in those whose underweight averaged 28%. The emotional status of the patients and their caregivers was improved by 2–3 scores on 5-point rating scale. There were improvements in their emotional tone (in 75%), chewing (in 28%), and swallowing (in 35%) and reductions in reflux episodes (in 19%) and stress in the caregivers (in 86%).

Key words: children, pediatric neurology, infantile cerebral paralysis, nutritional correction, neurodietology.

По данным Национального института здоровья США, 35% детей с нарушениями развития имеют те или иные проблемы с кормлением и снижение массы тела [1, 2]. Спектр патологических состояний, при которых встречаются нарушения кормления, включает желудочно-кишечные заболевания, недоношенность и/или низкую массу при рождении, заболевания сердца, расщелины губы и неба, аутизм, орофарингеальные

дисфагии, аномалии головы и шеи, слабость мышц лица и шеи, дыхательные расстройства, прием некоторых препаратов [3]. Кормление детей с детским церебральным параличом (ДЦП) требует значительного времени, что способствует формированию стресса и усталости у ухаживающих лиц. Это создает трудности для реабилитации таких детей. Данный фактор был наиболее часто выделен родителями наших пациентов и отмечен в литературе [4]. В 2009 г. P.Sullivan опубликовал данные собственного исследования, проведенного у детей с неврологическими нарушениями, в частности с ДЦП, где указал, что 89% детей с ДЦП нуждаются в помощи при кормлении. Более 1/3 этих пациентов никогда не обследовались по поводу питания [5].

ДЦП — группа непрогрессирующих синдромов, которые характеризуются нарушением моторного развития и постурального тонуса, в результате чего наблюдаются ограничения произвольных движений, что является следствием повреждения незрелого мозга. У большинства пациентов отмечаются и другие

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:90–95

Адрес для корреспонденции: Текебаева Латина Айжановна — к.м.н., зав. отделением психоневрологии Национального научного центра материнства и детства

Джаксыбаева Алтыншаш Хайруллаевна — д.м.н., директор по стратегическому развитию того же учреждения

Байгазиева Лязат Бердалиевна — врач-невролог того же отделения

Ризаметов Исмагулла Хайруллаевич — врач-невролог того же отделения

Жаныбекова Сауле — диетолог того же учреждения

Кенжегулова Раушан Базаргалиевна — невролог-нейрофизиолог того же учреждения

010000 Казахстан, Астана, пр. Туран, д. 32

нарушения развития, в том числе интеллектуального, зрительного, слухового, речевого, а также расстройства поведения и эпилепсия. Качество жизни и исход заболевания детей с ДЦП зависит как от спектра синдромов, так и от тяжести функциональных расстройств и сопутствующих коморбидных состояний [6–8]. Пациенты с ДЦП часто имеют нарушения кормления и проблемы с проглатыванием пищи, что может привести к изменению массы тела, замедлению роста, хронической аспирации, эзофагитам и респираторным инфекциям. Причинами неадекватного нутритивного статуса, с одной стороны, могут быть неадекватный прием пищи, оральная и орофарингеальная дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс и хроническая аспирация, а с другой стороны, характерные поведенческие расстройства. Эпидемиологическое исследование, проведенное в Оксфорде, показало значительные корреляции между тяжестью моторных нарушений и неадекватным приемом пищи, включая поперхивания, изменения массы тела, длительное время кормления, приступы рвоты, необходимость гастростомии [9].

Существует большое количество интервенционных стратегий для оромоторных нарушений, сопровождающихся трудностями с жеванием, глотанием, наличием поперхивания. Данные стратегии включают проведение сенсорно-моторного менеджмента, позиционирование, оральные техники, изменение консистенции пищи, работу со специализированными формулами и нервно-мышечную стимуляцию. Хирургические вмешательства с установкой гастростомы или еюностомы в сочетании с антирефлюксными процедурами часто помогают улучшить нутритивный статус ребенка и уменьшить риск хронической аспирации [10]. К сожалению, на сегодняшний день нет единого решения о необходимости перехода от орального кормления к энтеральному, но в 2008 г. был принят общий консенсус, на основании которого медицинский работник может рекомендовать энтеральный путь кормления [11–13]. Питание стало одной из актуальных проблем в менеджменте детей с ДЦП, и специалистам данного профиля необходимо понять роль питания в улучшении качества жизни пациентов. Доказательства, документирующие влияние плохого роста и недоедания на здоровье этих детей, ограничены, хотя множество исследований проведено у здоровых взрослых и детей и, к сожалению, могут быть применимы только к этой популяции. В связи с вышеизложенным нами был проведен исследовательский проект «Оптимизация лечения неврологических заболеваний у детей с помощью алиментарной коррекции», совместно с фирмой ОАО «ПРОГРЕСС» под торговой маркой «ФрутоНяня».

Цель исследования: изучение эффективности алиментарной коррекции для улучшения качества жизни как ребенка с ДЦП, так и его родителей.

Задачи исследования:

- изучение причин нарушений питания у детей с ДЦП;

- оценка нарушений питания у детей с ДЦП с помощью антропометрических данных (масса, рост, функциональный статус);
- коррекция питания с помощью коррекции нутритивного статуса (консистенция пищи, кратность кормления, потребности и калорийность);
- оценка эффективности нутритивной реабилитации (краткосрочный и долгосрочный исходы).

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 30 пациентов в возрасте от 3 мес до 5 лет, поступивших в отделение неврологии раннего возраста с диагнозом ДЦП в период с июля по сентябрь 2015 г. Критерии включения: все дети имели ДЦП и нарушения функционального статуса, требующие консультации диетолога.

Методы диагностики – работа с неврологом

При поступлении пациента лечащим врачом были изучены жалобы, клинические симптомы, постановка диагноза, определялась тяжесть состояния согласно GMFCS (Gross Motor Function Classification System – Система классификации больших моторных функций) [14]. Оценка функционального статуса (масса, рост, эмоциональный статус) проводилась лечащим врачом и медицинской сестрой в соответствии с принятой в нашем учреждении формой. На основании полученных данных определялась работа с диетологом. Согласно клиническому протоколу отделения назначались лабораторные исследования – общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, трансаминазы, тимоловая проба, креатинин, креатинфосфокиназа, глюкоза, С-реактивный белок).

Методы поведенческой коррекции – совместная работа с реабилитологом, лечащим врачом

Проводимая диетологом коррекция питания совмещалась с такими поведенческими методиками, как позиционирование, улучшение координации, оромоторная стимуляция, тренинг с ухаживающими лицами. Если существовали такие факторы, как аспирация, выраженная белково-энергетическая недостаточность 2–3-й степени, принималось совместное решение о необходимости установки назогастрального зонда с последующим решением о переводе на гастростому.

Методы нутритивной коррекции – работа с диетологом

В коррекцию нутритивного статуса входило изменение консистенции пищи в сторону сгущения, высчитывание калорий по формулам, изучение лабораторных показателей и получение пищи соответственно возрасту. Коррекция качества и количества пищи требуемой консистенции проводилась с помощью продуктов детского питания фирмы ОАО «ПРОГРЕСС» под торговой маркой «ФрутоНяня». Спектр продуктов «ФрутоНяня», использовавшихся для коррекции нутритивного статуса, включал

жидкие молочные каши с инулином, безмолочные сухие каши, детскую воду, овощные пюре, фруктовые пюре с творогом и сливками, а также мясные пюре. Клиническое исследование продуктов детского питания «ФрутоНяня» ОАО «ПРОГРЕСС» с целью оценки усвояемости и иммуногенности многокомпонентных и многокомпонентных продуктов прикорма на плодоовощной, зерновой и мясной основах у детей первого года жизни было проведено в Научном центре здоровья детей в 2011 г. и 2013 г. Вся продукция имела подходящую консистенцию и вкус, согласно анкетированию родителей и динамике функционального статуса.

Этапы исследования:

I этап — оценка неврологического статуса, лабораторных показателей ребенка с диагнозом ДЦП, функционального статуса по массоростовым показателям (табл. 1).

II этап — консультация диетолога, оценка нутритивного статуса, совместно с лечащим врачом определение этиологии нарушений кормления и назначение коррекции в виде набора продуктов «ФрутоНяня».

III этап — проведение поведенческой и нутритивной коррекции с мониторингом эмоционального статуса согласно форме (табл. 2).

IV этап — оценка эффективности терапии, согласно антропометрическим данным (за время пребывания в стационаре в течение 7–10 дней), путем использования показателей массы; беседа с матерью при выписке о дальнейшей нутритивной поддержке в течение длительного времени.

Таблица 1. Оценка функционального статуса у детей

Вопрос	Ответ в баллах	Баллы
Нарушения физического развития Для детей в возрасте от 1 мес до 15 лет — масса тела и /или рост ниже 5 % или выше 95 % по центильным таблицам	0 — нормальные показатели массы тела и роста (между 5% и 95 %); 5 — масса тела и/или рост ниже 5% или выше 95%	
Для детей в возрасте от 15 до 18 лет по индексу массы тела		
Была ли у пациента непроизвольная потеря массы тела за последние 3 мес?	0 — нет; 1 — до 11–20 % от массы тела; 2 — до 21–30% от массы тела; 3 — выше 30% от массы тела	
Снижался ли объем принимаемой пищи за последний месяц (например, не было аппетита)?	0 — нет; 2 — да	
Стрессовый фактор/тяжесть заболевания	0 — нет; 1 — умеренная (неосложненная операция, рахит, воспаление, хроническая болезнь, пролежни, инсульт, воспалительные заболевания кишечника, цирроз печени, хроническая обструктивная легочная болезнь, диабет, почечная недостаточность); 2 — тяжелая (сепсис, пищевая аллергия, обширная операция, осложнения, трудности в глотании/приеме пищи.	
Общее количество баллов: 0–2 балла: никаких действий; 3–4 балла: контроль питания лечащим врачом; 5 баллов и выше — нужна консультация диетолога		

В рамках данного краткосрочного проекта предполагался исход, который включал изменения показателей массы тела, коррекцию орофарингеальных проблем, принятие решения о зондовом кормлении и рекомендации о корректировке нутритивного статуса после госпитализации. Мониторинг стресса ухаживающих лиц осуществлялся совместно с психотерапевтом путем анкетирования родителей до и после госпитализации.

Результаты проекта

При обследовании детей с различными формами ДЦП нарушения функционального статуса наблюдались в 100% случаев (критерий включения в Проект). Распределение нарушений функционального статуса в зависимости от формы ДЦП, представлено в табл. 3.

При оценке анамнестических данных, совместном первичном осмотре невролога, диетолога нами было выявлено, что 96% детей с ДЦП нуждались в помощи при кормлении, 65% детей страдали дисфагией, у 85% пациентов, время кормления занимало более 3 ч, у 34% детей наблюдалась частая рвота, 87% детей страдали запорами. Родители всех обследованных детей никогда не обращались к диетологу. Дальнейшее изучение причин нарушений питания у детей с ДЦП в возрасте от 6 мес до 5 лет показал наличие следующих этиологических факторов:

— аномальные энерготраты и неадекватное потребление пищи (недоедание, белково-энергетическая недостаточность) — у 93%;

- аромоторная дисфункция (слабое закрывание рта, частые срыгивания, рвота) — у 89%;
- нарушение координации и недостаточность скорости движения (плохая координация рука—рот, проливание) — у 15%;
- невозможность сообщить о чувстве голода и насыщения — у 65%;
- неадекватная помощь при кормлении — у 43%;
- прием медикаментозных препаратов, которые вызывают сонливость или снижение аппетита

Таблица 2. Шкала оценки эмоционального статуса ребенка с поражением нервной системы (в баллах)

Эмоциональное состояние	Сроки обследования		
	при поступлении	на 3 день	при выписке (в среднем через 7–10 дней)
Преобладающее состояние			
Сонный и вялый	1	1	1
Больше вялый, моменты активного поведения	2	2	2
Половину времени вялый, половину времени бодрый	3	3	3
Больше активный с моментами вялости	4	4	4
Бодрый, активный	5	5	5
Лабильность бодрствования			
Непрерывные перепады активности от возбуждения до полусна	1	1	1
Частые смены активности от возбуждения до полусна	2	2	2
Несколько смен активности от возбуждения до полусна	3	3	3
Одна или две смены активности от возбуждения до полусна	4	4	4
Уровень активности постоянно высокий или постоянно низкий	5	5	5
Позитивный аффект			
Никаких положительных эмоций	1	1	1
Одно или два кратких проявления положительных эмоций	2	2	2
Три и более кратких эпизодов положительных эмоций	3	3	3
Один или два эпизода ярких или продолжительных положительных эмоций	4	4	4
Три и более ярких или продолжительных эпизода положительных эмоций	5	5	5
Негативный аффект			
Три и более ярких или продолжительных эпизода отрицательных эмоций	1	1	1
Один или два эпизода ярких или продолжительных отрицательных эмоций	2	2	2
Три и более кратких эпизодов отрицательных эмоций	3	3	3
Одно или два кратких проявления отрицательных эмоций.	4	4	4
Никаких отрицательных эмоций	5	5	5

Таблица 3. Оценка функционального статуса у детей с различными формами ДЦП

Формы ДЦП	Функциональный статус	Количество детей	
		абс	% условно
Спастическая	6–7 баллов	19	63
Дискинетическая	7–8 баллов	7	23
Атактическая	5–6 баллов	4	14

Примечание. 0–5 баллов — диетолог не требуется; 5–6 баллов — дефицит массы тела, гипотрофия 1–2-й степени; 6–7 баллов — дефицит массы тела, гипотрофия 3-й степени, белково-энергетическая недостаточность; 7–10 баллов — белково-энергетическая недостаточность 2–3-й степени.

(производные бензодиазепина, барбитураты, комбинированная противосудорожная терапия, миорелаксанты центрального действия) — у 43%;

- кормление через назогастральный зонд — у 14%.

Анализ проблем нарушения кормления выявил, что основное количество родителей или ухаживающих лиц не понимали и не знали, что существующие симптомы нарушения массы тела необходимо решать с диетологом.

Особую группу детей с аномальными энерготратами и неадекватным потреблением пищи составила группа с дискинетическим синдромом (7 пациентов), которая наиболее сильно зависела от нутритивной поддержки и качества принимаемой пищи. Все пациенты с дискинетической формой были переведены на более частое кормление (каждые 2 ч) с изменением консистенции пищи в сторону ее сгущения и калорийности, а также была осуществлена поведенческая коррекция, которая включала позиционирование и работу с матерью. В результате проведенной терапии у всех пациентов отмечен положительный исход в виде увеличения массы тела, а также снижения тяжести орофарингеальных расстройств.

В 65% случаев мы наблюдали нарушения кормления вследствие отсутствия контроля принимаемой пищи у детей с выраженной задержкой психоречевого развития. Данный контингент детей не мог выразить чувство голода и насыщения. При анкетировании родителей или ухаживающих лиц мы выявили постоянно присутствующий стресс вследствие отсутствия признаков насыщения ребенка. Такой этиологический фактор, как неадекватная помощь при кормлении (43%), выделен для обозначения ятрогенных причин — длительно стоящий назогастральный зонд, отсутствие гастростомии, позднее введение прикорма, а также отсутствие диетологической поддержки при наблюдении.

Исход проекта. В результате проведенной нутритивной коррекции в стационаре путем увеличения или уменьшения объема пищи, изменения частоты приема пищи и ее калорийности, правильного введения прикорма мы зарегистрировали увеличение массы тела у детей в возрасте от 3 мес до 5 лет в среднем на 305 г в течение 7–10-дневного пребывания в стационаре при среднем дефиците массы тела 28%. При оценке эмоционального статуса пациентов и ухаживающих лиц отмечено улучшение показателей на 2–3 балла по 5-балльной шкале, разработанной в нашем отделении. В результате комбинированной

поведенческой и нутритивной коррекции нами выявлено продвижение в жевании (у 28% детей), глотании (у 35%), улучшение эмоционального тонуса (у 75%), снижение эпизодов рефлюкса (у 19%) и, как следствие, уменьшение стресса у ухаживающих лиц (у 86%).

Заключение

На сегодняшний день актуальность исследований, посвященных изучению питания и нутритивной коррекции у пациентов с ДЦП, высокая. Многие вопросы остаются открытыми. Большие рандомизированные исследования в данной области помогут улучшить качество жизни и положительно повлиять на исход заболевания у этих детей. Одной из малоизученных проблем является значение нутритивной коррекции с подходящей структурой и энергетическим составом используемых продуктов. Исследования в указанном направлении могли бы определить, какой подходящий тип нутритивной поддержки может повлиять на исход синдромов ДЦП. Положительные результаты нашего проекта в виде увеличения массы тела, продвижения в жевании, глотании, улучшения эмоционального тонуса, снижения эпизодов рефлюкса и уменьшения стресса родителей дают основу для дальнейшего изучения проблемы.

Таким образом, данный проект является первым проектом, который помог нам понять актуальность нутритивной поддержки детей с неврологическими нарушениями. В настоящее время пока не разработана четкая система преемственного наблюдения детей с инвалидизирующими заболеваниями нервной системы с включением нутритивной поддержки и нет однозначного отношения специалистов различного профиля к этому вопросу. Такие проекты способны содействовать улучшению здоровья детей с нарушениями развития, профилактировать вторичные состояния и улучшить качество жизни детей-инвалидов.

Данный проект демонстрирует возможность использования продукции «ФрутоНяня» для нутритивной коррекции у детей раннего возраста с неврологическими нарушениями, в частности при ДЦП. Рекомендуемые продукты были использованы как для изменения консистенции продуктов питания, так и для коррекции калорийности рациона путем применения специфических формул. Благодаря калорийности и качеству продукции сроки введения прикорма проходили в то же время, что и у здоровых детей, но выбор того или иного компонента питания осуществлялся совместно с диетологом.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. <http://www.asha.org/public/speech/swallowing/feeding-and-swallowing-disorders-in-children/>
2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2851259/>
3. <http://www.birthingjuryguide.org/>
4. Greer A.J., Gulotta C.S., Masler E.A. et al. Caregiver stress and outcomes of children with pediatric feeding disorders treated

- in an intensive interdisciplinary program. *J Pediatr Psychol* 2008; 33: 6: 612–620.
5. *Sullivan P.B.* Feeding and nutrition in children with neurodevelopmental disabilities. London Mac Keith Press, 2009; 134.
 6. *Pakula A.T., Van Naarden Braun K., Yeargin-Allsopp M.* Cerebral palsy: classification and epidemiology. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2009; 20: 3: 425–452.
 7. *Murphy C.C., Yeargin-Allsopp M., Decoufle P. et al.* Prevalence of cerebral palsy among ten-year-old children in metropolitan Atlanta, 1985 through 1987. *J Pediatr* 1993; 123: 5: S13–20.
 8. *Odding E., Roebroek M.E., Stam H.J.* The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil* 2006; 28: 4: 183–191.
 9. *Sullivan P.B., Lambert B., Rose M. et al.* Prevalence and severity of feeding and nutritional problems in children with neurological impairment: Oxford Feeding Study. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 10: 674–680.
 10. *Majnemer A., Darsaklis V.* Feeding Interventions for Children With Cerebral Palsy: A Review of the Evidence. *Phys Occup Ther Pediatr* 2011; 31: 1: 58–77.
 11. *Vandenplas Y., Rudolph C.D., Di Lorenzo C. et al.* Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 4: 498–547.
 12. *Samuel M., Holmes K.* Quantitative and qualitative analysis of gastroesophageal reflux after percutaneous endoscopic gastrostomy. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 2: 256–261.
 13. *Samson-Fang L., Butler C., O'Donnell M.* Effects of gastrostomy feeding in children with cerebral palsy: an AACPD evidence report. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 6: 415–426.
 14. www.canchild.ca

Поступила 21.12.15

Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей

С.А. Царькова

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Acute stenosing laryngotracheitis in children

S.A. Tsarkova

Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg

Цель работы — актуализация вопросов диагностики и лечения острого стенозирующего ларинготрахеита (круп) у детей. Представлены данные по сравнительной терапевтической эффективности и безопасности препаратов небулизированного будесонида для купирования симптомов крупа у детей.

Ключевые слова: дети, круп, будесонид, небулайзеры.

Objective: to update the diagnosis and treatment of acute stenosing laryngotracheitis (croup) in children. The paper presents data on the comparative therapeutic efficiency and safety of nebulized budesonide for the relief of croup symptoms in children.

Key words: children, croup, budesonide, nebulizers.

Острый стенозирующий ларинготрахеит (круп) у детей в возрасте от 1 года до 3 лет в большинстве случаев является самоограничивающимся заболеванием. Однако у 20–40% детей он может сопровождаться тяжелой обструкцией верхних дыхательных путей [1]. В таких случаях тяжесть состояния ребенка в первые часы заболевания заставляет родителей обращаться к врачам «первичного контакта»: участковому педиатру, врачу неотложного отделения поликлиники, врачу скорой медицинской помощи. Задачей врача «первичного контакта» является оказание неотложной помощи, решение вопроса о показаниях к госпитализации детей с крупом, обучение родителей технике использования небулайзера и тактике поведения до прихода врача. По данным литературы, только 1–8% пациентов с данным заболеванием нуждаются в госпитализации [1]. В реальной клинической практике около 80% больных с острым стенозирующим ларинготрахеитом госпитализируются, что не исключает возможности дополнительного инфицирования, назначения антибактериальных препаратов и удорожания лечения.

Несмотря на то что в настоящее время технология диагностики острого стенозирующего ларинготрахеита у детей и алгоритм оказания неотложной помощи хорошо отработаны [2] и многим семьям доступны небулайзеры и препараты для небулайзерной терапии, врачи нуждаются в разъяснении некоторых ключевых вопросов, касающихся ведения детей с этим заболеванием. Наиболее актуальные из них рассматриваются в настоящей статье.

© Царькова С.А., 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:96–103

Адрес для корреспонденции: Царькова Софья Анатольевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии Уральского государственного медицинского университета
620029 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

Вопрос 1. Что понимают под термином «острый стенозирующий ларинготрахеит»? Острый стенозирующий ларинготрахеит — заболевание верхних дыхательных путей, при котором ведущая роль принадлежит вирусам (вирусы парагриппа, гриппа, аденовирус, респираторный-синцитиальный вирус, бокавирус, вирусно-вирусные ассоциации) с локализацией воспалительного процесса преимущественно в подскладочном отделе гортани и клинически проявляющийся «триадой» симптомов: осиплостью голоса, грубым «лающим» кашлем и шумным (стенотическим) дыханием [2–4].

Нередко использующийся в современной литературе термин «круп» не является клиническим термином. В патологоанатомическом понимании — это фибринозное воспаление слизистой оболочки дыхательных путей. Учитывая условность понятий «истинный» и «ложный», в настоящее время рекомендуется опустить эти термины для обозначения крупа. В современной литературе чаще используются термины «стенозирующий ларинготрахеит», «стенозирующий ларинготрахеобронхит», «обструктивный ларингит», в большей степени отражающие топический диагноз. В статистической отчетности, согласно МКБ-10, уточненный уровень поражения может обозначаться как J04.0 — «острый ларингит»; J04.2 — «острый ларинготрахеит»; J05.0 — «острый обструктивный ларингит» [3].

Вопрос 2. Почему острым стенозирующим ларинготрахеитом болеют преимущественно дети раннего возраста? В первую очередь, это связано с анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания у таких детей: малый диаметр, мягкость и податливость хрящевого скелета, короткое узкое преддверие и воронкообразная форма гортани, высоко расположенные и непропорционально короткие голосовые складки, гипервозбудимость мышц-аддукторов, замыкающих голосовую щель, функциональная незрелость рефлексогенных

зон и гиперпарасимпатикотония. Обилие лимфоидной ткани у детей раннего возраста с большим количеством тучных клеток, сосудов, слабое развитие эластических волокон в слизистой оболочке и подслизистой основе быстро приводят к отеку подвязочного пространства и способствуют развитию сужения (стеноза) гортани. Неблагоприятными фоновыми факторами являются аномалии конституции (экссудативно-катаральный и лимфатико-гипопластический диатезы), лекарственная аллергия, врожденный стридор, паратрофия, родовая травма, роды путем кесарева сечения, поствакцинальный период, сенсибилизация предшествующими частыми ОРВИ, искусственная вентиляция легких в период новорожденности.

В первые месяцы жизни круп встречается исключительно редко из-за плацентарной пассивной передачи ребенку материнских вирусспецифических иммуноглобулинов. Возможно развитие заболевания у детей школьного возраста, крайне редко — у подростков и взрослых [2, 3].

Вопрос 3. На чем базируется диагностика острого стенозирующего ларинготрахеита? Как правильно формулировать диагноз? Острый стенозирующий ларинготрахеит — клинический диагноз, который ставится на основании острого начала болезни с появлением характерных жалоб больного (осиплость голоса, грубый «лающий» кашель, шумное стенотическое дыхание) и данных объективного обследования. Темпе-

ратура тела в первые часы болезни может оставаться в пределах нормы.

Косвенным критерием выраженности сужения (стеноза) подскладочного пространства служит балльная оценка клинических симптомов острого стенозирующего ларинготрахеита, принятая во всем мире [2, 5], которая позволяет объективизировать степень тяжести заболевания и назначить адекватную терапию. В Свердловской области и Екатеринбурге для оценки степени стеноза гортани при остром стенозирующем ларинготрахеите используется модифицированная балльная шкала Westley [6] (табл. 1), в соответствии с которой стеноз гортани I степени регистрируется при сумме баллов от 3 до 5 (легкая форма), стеноз гортани II степени — при сумме баллов от 5 до 8 (среднетяжелая форма), стеноз гортани III степени — при сумме баллов более 8 (тяжелая форма). При асфиксии, что наблюдается при остром стенозирующем ларинготрахеите в настоящее время крайне редко, фиксируется стеноз гортани IV степени (жизнеугрожающая форма).

Пример формулировки диагноза (по МКБ -10): острая респираторная вирусная инфекция, острый обструктивный ларинготрахеит, стеноз гортани II степени, среднетяжелая форма.

Вопрос 4. Все ли дети с острым стенозирующим ларинготрахеитом подлежат госпитализации? Госпитализации подлежат все дети с острым стенозирующим ларинготрахеитом при II и выше степени стеноза

Таблица 1. Модифицированная шкала (Westley) оценки степени стеноза гортани при остром стенозирующем ларинготрахеитом

Клинический симптом	Баллы
Затруднение вдоха (стридор): отсутствует	0
при беспокойстве	1
в покое	2
Участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры: отсутствует	0
втяжение яремной ямки и (или) надключичных ямок, и (или) эпигастрия	1
то же + межреберий и (или) нижней трети грудины	2
Окраска кожного покрова:*	
физиологическая,	0
бледный носогубный треугольник и (или) ушные раковины, и (или) кончик носа	2
цианоз и «мраморность» кожного покрова	1
Кашель:	
влажный, продуктивный	0
малопродуктивный, дренаж мокроты недостаточный	1
сухой, грубый, непродуктивный или нет	2
Соотношение пульса к частоте дыхания:	
4/1	0
2/1	1
1,5/1	2
Поведение:*	
не изменено	0
беспокойство	1
вялость, адинамия	2

Примечание. * — Оцениваются симптомы, связанные с гипоксией вследствие выраженности стеноза гортани, а не вследствие причин преморбидного характера.

гортани. При I степени стеноза гортани госпитализация показана детям:

- первого года жизни;
- без эффекта от проводимой терапии;
- при предшествующем приеме кортикостероидов;
- недоношенным;
- с сопутствующей патологией;
- с врожденными аномалиями развития гортани;
- по эпидемическим показаниям;
- по социальным показаниям.

Экстренной госпитализации подлежат все дети с острым стенозирующим ларинготрахеитом при наличии следующих признаков:

- среднетяжелый и тяжелый круп;
- подозрение на эпиглоттит, паратонзиллярный или заглоточный абсцесс, дифтерию гортани, аспирацию инородного тела, отек Квинке, химический ожог дыхательных путей или неопределенный диагноз;
- наличие в анамнезе тяжелой обструкции дыхательных путей, в том числе крупа;
- наличие структурных аномалий верхних дыхательных путей (laryngomalacia, tracheomalacia и т.д.);
- все больные до 6 мес жизни;
- больные с иммунодефицитом;
- отсутствие или недостаточный эффект от проводимого лечения на догоспитальном этапе;
- выраженное беспокойство родителей, удаленное расположение местонахождения ребенка от клиники, отсутствие транспорта.

Вопрос 5. Какие препараты в настоящее время являются первой линией терапии острого стенозирующего ларинготрахеита у детей. В настоящее время препаратами первой линии выбора при лечении крупа

являются глюкокортикостероиды, среди которых преимущество имеет небулизированный будесонид [2–5]. Наибольший опыт накоплен по применению оригинального будесонида — Пульмикорта суспензии. Для небулайзерной терапии, согласно инструкции, он используется в дозе 2 мг однократно или 1 мг дважды через 30 мин. Эффект Пульмикорта в форме суспензии для ингаляций обусловлен быстрым поступлением глюкокортикостероидов в дыхательные пути, его высокой местной противовоспалительной активностью, в том числе выраженным сосудосуживающим эффектом. В настоящее время разработан алгоритм оказания неотложной помощи детям с острым стенозирующим ларинготрахеитом, основанный на доказательных данных (табл. 2) [2, 6].

Улучшение наступает уже в течение 15–30 мин после ингаляции с максимальным эффектом через 3–6 ч. В случае сохранения стеноза гортани II степени и выше используют системные глюкокортикостероиды из расчета 0,6 мг на 1 кг масса тела — дексаметазон парентерально однократно. Лечебный эффект системных глюкокортикостероидов наступает спустя 15–45 мин с сохранением эффекта от 4 до 8 ч. При возобновлении симптомов стеноза гортани введение глюкокортикостероидов следует повторить в той же дозе. Стероидная терапия может быть продолжена, при необходимости, в течение нескольких дней, но со 2-го дня дозу снижают.

Вопрос 6. Есть ли необходимость применения других, кроме глюкокортикостероидов, препаратов при лечении острого стенозирующего ларинготрахеита у детей? Показано ли назначение антибиотиков? После ликвидации стеноза гортани с целью разжижения и удаления мокроты из дыхательных путей при сохраняющемся

Таблица 2. Алгоритм оказания неотложной помощи детям с острым стенозирующим ларинготрахеитом

Формы тяжести острого стенозирующего ларинготрахеита и выбор терапии			
Легкая форма, стеноз гортани I степени, (3—5 баллов)	Среднетяжелая форма, стеноз гортани II степени, (6—7 баллов)	Тяжелая форма, стеноз гортани II степени, (8—9 баллов)	Жизнеугрожающая форма, стеноз гортани III степени, (более 9 баллов)
Терапия			
Амбулаторное ведение (на дому или в отделении неотложной терапии поликлиники)		Госпитализация обязательна	
Госпитализация по показаниям			
Кислород			
Будесонид через небулайзер 0,5 мг/доза, в отсутствие небулайзера — дексаметазон 0,6 мг/кг или преднизолон 2—4 мг/кг внутрь	Будесонид через небулайзер от 1 до 2 мг однократно или в течение суток, или дексаметазон 0,6 мг/кг внутривенно	Адреналин через небулайзер 0,1% 4 мл (не разводить!). При возможности в качестве газа-носителя использовать кислород. Будесонид через небулайзер 2 мг и дексаметазон 0,6 мг/кг внутривенно — сочетанно.	
Повторная оценка состояния каждые 1—2 ч, при наличии стеноза гортани дозу будесонида повторить, но не более 2 мг/сут			
Выписка при отсутствии признаков стеноза гортани через 4 ч		Ведение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии	

кашле, обструкции нижних дыхательных путей назначают бронхо- и муколитические препараты внутрь или в ингаляциях (беродуал, амброксол, ацетицистеин, карбоцистеин) или комбинированные препараты (сальбутамол+ бромгексин + гвайфенезин). Детям старше 2 лет возможно назначение фенспирида гидрохлорида в сиропе. Для профилактики присоединения бактериальной инфекции *после купирования стеноза гортани* эффективно назначение фузафунгина [7]. Седативная терапия нежелательна, так как она нивелирует возможность объективной оценки тяжести состояния больного. *Доказательных исследований в пользу эффективности амброксола (лазолвана) и беродуала при наличии стеноза гортани не получено.*

При нетяжелом остром стенозирующем ларинготрахеите в качестве муколитической терапии достаточно ингаляций 0,9% раствора NaCl через небулайзер 3–4 раза в сутки. Использование современных муколитиков (ацетицистеин, карбоцистеин, амброксол) оправдано лишь в терапии тяжелых форм заболевания, при развитии гнойного ларинготрахеита и ларинготрахеобронхита, пневмонии [3].

Антибактериальные препараты не показаны для лечения острого стенозирующего ларинготрахеита у детей, так как природа заболевания, как правило, вирусная. Бактериальный ларингит с развитием крупа встречается крайне редко. Однако бактериальная флора, активизирующаяся при ОРВИ или присоединяющаяся в результате внутрибольничного инфицирования, может иметь большое значение в развитии осложненного течения заболевания у детей. Вопрос о необходимости назначения антибактериального препарата при остром стенозирующем ларинготрахеите, так же как и при другой ОРВИ, рассматривается при наличии:

- фебрильной лихорадки (более 38°C) более 3 дней;
- клинических признаков пневмонии (фебрильная лихорадка более 3 дней, вялость, бледность, снижение аппетита, асимметрия физикальных данных, одышка без признаков острой бронхиальной обструкции);
- бактериальных осложнений со стороны ЛОР-органов, подтвержденных при осмотре оториноларинголога и данными анализа периферической крови;

- микоплазменной этиологии заболевания или подозрения на нее (применяются антибиотики из группы макролидов, длительность курса 7–14 дней, для азитромицина 3–5 дней);
- косвенным критерием бактериальной инфекции является количество лейкоцитов в общем анализе периферической крови более $15 \cdot 10^9$ /л.

Вопрос 7. Существуют ли особенности терапии повторного или рецидивирующего острого стенозирующего ларинготрахеита у детей? В большинстве случаев возникновение повторных, а особенно рецидивирующих эпизодов заболевания характерно для детей с атопическим гено- и фенотипом. В комплексную терапию у этих пациентов, наряду с глюкокортикостероидами, включают H_1 -гистаминолитик 2-го поколения. После выздоровления им рекомендуется диспансерное наблюдение пульмонолога для профилактики развития бронхиальной астмы.

Вопрос 8. Имеются ли данные о сравнительной клинической эффективности и безопасности оригинального будесонида (Пульмикорт суспензия) и дженерикового (БуденитСтери-Неб)? В 2014 г. в Екатеринбурге проведено сравнительное исследование терапевтической эквивалентности и безопасности двух препаратов небулизированного будесонида при остром стенозирующем ларинготрахеите у детей [8]. Для сравнения динамики клинических симптомов заболевания при использовании оригинального и дженерикового препарата в исследование были включены 109 детей со стенозом гортани I и II степени (средний возраст $3,1 \pm 0,1$ года), обратившихся за скорой медицинской помощью на $1,7 \pm 0,3$ день от начала болезни (табл. 3).

Небулизированный будесонид доставлялся через мембранный небулайзер (OMRON MicroAIR U22) в разовой дозе 0,5 мг с объемом наполнения 1,0 мл без разведения, длительность ингаляции составляла 2,5 мин. В группах сравнения с препаратом будесонид оценивались проявления нежелательных реакций на ингаляционную терапию.

Динамика общей суммы баллов, характеризующих выраженность клинических симптомов стеноза гортани I и II степени при различной стартовой терапии и в контрольной группе, отражена на рисунке.

Таблица 3. Группы исследования в зависимости от стартовой терапии острого стенозирующего ларинготрахеита на этапе оказания скорой медицинской помощи (n=109)

Стартовая терапия крупа	Стеноз гортани	
	I степени	II степени
Оригинальный небулизированный будесонид (Пульмикорт суспензия)	19	16
Дженериковый небулизированный будесонид (БуденитСтери-Неб)	15	13
Стероиды не использовались, дети получали паровоздушные ингаляции (контрольная группа)	20	26
Всего	54	55



OMRON

Здоровье в к@ждый Дом

Скорая ингаляционная помощь**



OMRON Micro AIR U22 Высокотехнологичный карманный меш небулайзер

- Широкий спектр распыляемых препаратов
- Бесшумная работа под любым углом наклона
- Высокоэкономичное использование лекарственного средства (от 0,5 мл)
- Легкая очистка и дезинфекция
- Работает от батареек типа AA (4 часа) или адаптера
- Соответствует Европейскому стандарту по небулайзерам EN-13544-1

**КЛИНИЧЕСКИ
АПРОБИРОВАН**
с лекарственными препаратами***

OMRON U22 (NE-U22-E) Регистрационное удостоверение РЗН 2014/1732 от 11.07.2014.
* Тонометры OMRON - по данным IMS Health, розничный аудит в РФ за период январь-декабрь 2014 года.
** Небулайзеры OMRON - по данным IMS Health, розничный аудит розничных продаж дополнительного ассортимента в РФ за период июль - декабрь 2014 года.
*** Walteco, L.C. Dhand R. Could one delivery system be employed for most clinical applications requiring aerosol therapy? Abstracts of the American Thoracic Society meeting, 2004.
**** Mastai et al. Relative lung deposition of tobramycin from a MicroAir Nebulizer. Однофазное распределение тобрамицина в легких при использовании небулайзера MicroAIR. ERS 2006; 28 (Suppl): Abstract 251763; Yoshiyama T, Yazaki T, Arai M, et al. The nebulization of budesonide suspensions by a newly designed mesh nebulizer. Небулизация пастозора будесонида новым меш небулайзером. In: Dabry R.N., Byron P.R., Pearl J., and Farr S.F., eds. Respiratory drug delivery VIII. Raleigh: Davis Horwood, 2002. P. 487-489.
466P/11/2015



Эксклюзивный дистрибьютор
медицинской техники OMRON в России

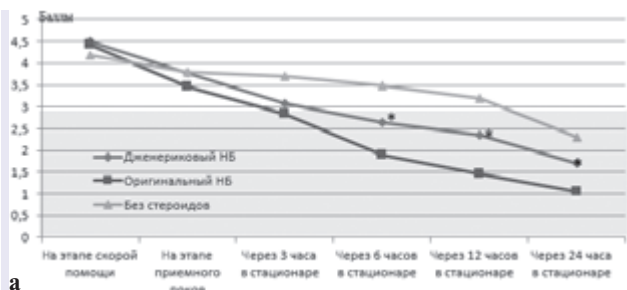
www.csmedica.ru

Бесплатная горячая линия по России
8-800-555-00-80



Данные, представленные на рисунке а свидетельствуют о том, что на этапе оказания скорой медицинской помощи назначение небулизированного будесонида при стенозе гортани I степени существенно влияло на динамику общей суммы баллов, характеризующих клиническую картину заболевания. В отличие от детей, не получавших стероиды, стеноз гортани купировался уже через 3 ч пребывания ребенка в стационаре. В этот период достоверной разницы по сумме баллов в группах детей, получивших оригинальный и дженериковый небулизированный будесонид, не получено ($p=0,46$). Однако в последующие часы наблюдения в стационаре у больных сохранялись респираторные симптомы, выраженность которых была выше у пациентов, получавших дженериковый препарат. При использовании оригинального небулизированного будесонида через 6 ч после проведения ингаляции средняя балльная характеристика выраженности инспираторной одышки, участия в акте дыхания вспомогательной мускулатуры и характера кашля была достоверно ниже, чем в группе пациентов, получавших ингаляцию дженериковым препаратом ($p<0,009$; $p<0,001$; $p<0,00001$ соответственно). У детей, не получавших стероиды при оказании скорой медицинской помощи, стеноз гортани I степени купировался только через 12 ч от начала лечения.

Аналогичные результаты были получены при анализе клинических симптомов у детей со стенозом гортани II степени (см. рисунок, б). Так, уже на этапе приемного отделения стационара общая сумма баллов, характеризующих тяжесть заболевания, снизилось в 1,5 раза, а через 6 ч от начала лечения стеноз был купирован в обеих группах. Вместе с тем в группе детей, получавших оригинальный небулизированный будесонид, на этапе приемного отделения среднее количество баллов, характеризующих нарушение поведения ребенка (беспокойство или вялость), было достоверно ниже, чем в группе сравнения, а выраженность синдрома втяжения в баллах уменьшилась значительно быстрее — уже через три 3 ч после ингаляции. В группе детей, не получавших стероиды на этапе оказания скорой медицинской помощи, стеноз гортани II степени сохранялся к 24-му часу от начала госпитализации.



Результаты проведенного исследования еще раз доказали, что для купирования стеноза гортани при остром стенозирующем ларинготрахеите у детей преимущество имеют небулизированные стероидные препараты. Оригинальный будесонид в сравнении с дженерическим показал более значительное уменьшение респираторных симптомов (выраженность одышки, кашля, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания) в первые сутки наблюдения. Сравнение клинической эффективности и безопасности дженерического будесонида с оригинальным требует дальнейшего исследования и изучения на большем числе пациентов с более длительным периодом наблюдения.

Вопрос 9. Какие небулайзеры можно использовать для доставки лекарственных препаратов при лечении острого стенозирующего ларинготрахеита у детей? Эффективны ли паровоздушные и парокислородные ингаляции?

До недавнего времени аэрозольная медикаментозная терапия острого стенозирующего ларинготрахеита ограничивалась ингаляциями увлажненного воздуха или парокислородной смеси. По мнению многих специалистов, паровоздушные и парокислородные ингаляции не могут считаться основой терапии этого заболевания ввиду очевидной эффективности и безопасности введения лекарственных препаратов с помощью небулайзера [2, 3, 9].

К преимуществам ингаляционной небулайзерной терапии относятся легкость выполнения ингаляции (в том числе у детей первых месяцев жизни), возможность доставки более высокой дозы препарата и обеспечение его проникновения даже в плохо вентилируемые участки дыхательных путей. У детей раннего возраста при этом необходимо использовать маску соответствующего размера.

Для доставки основного лекарственного препарата будесонида через небулайзер при лечении острого стенозирующего ларинготрахеита у детей должны использоваться только струйные (компрессорные) небулайзеры. Ультразвуковые небулайзеры разрушают будесонид, способствуя выраженному снижению эффективности терапии.

В последние годы в арсенале врача появились небулайзеры нового поколения, производящие аэрозоль

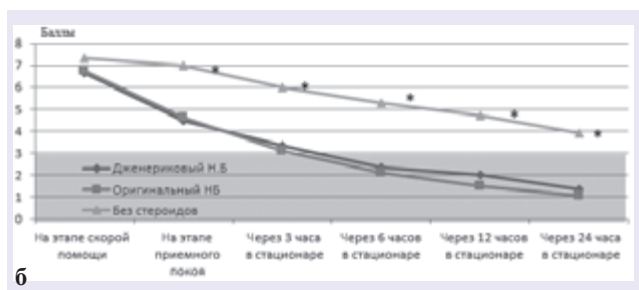


Рисунок. Динамика клинических симптомов стеноза гортани I(а) и II(б) степени баллах в трех группах пациентов.

* $p<0,05$, достоверность различий показателей у пациентов, получивших оригинальный и дженериковый небулизированный будесонид (НБ)

по mesh технологии (например, небулайзер OMRON U22, OMRON Healthcare, Япония), использующие мембрану для генерации аэрозоля [10]. Мембранные небулайзеры позволяют преодолеть недостатки традиционных струйных небулайзеров. Они используют меньший объем наполнения [10], что снижает время небулизации в 5 раз. Низкоскоростной аэрозоль (0,25 мл/мин) дает возможность при использовании мембранного небулайзера увеличить депозицию препарата в верхних дыхательных путях, что наиболее важно для детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом, и в 3 раза уменьшить длительность стеноза гортани [8].

Мембранный небулайзер OMRON MicroAIR U22 использует меш-технологии. В основе данной технологии лежит инновационный принцип формирования аэрозоля, при котором жидкое лекарственное вещество просеивается через металлическую сетку-мембрану (содержит около 6000 круглых отверстий), образуя мелкодисперсный аэрозоль высокого качества [11]. В отличие от традиционных ультразвуковых небулайзеров осевые вибрации встроенного рожка очень малы (117–180 кГц) и не разрушают структуру высокомолекулярных медикаментов [13]. Сам небулайзер очень компактный (масса — 97 г), бесшумный, удобный в использовании, так как работает под любым углом наклона от батареек (4 ч ингаляций) или сетевого адаптера. Данный небулайзер эффективен и при малом объеме лекарства (от 0,5 мл). Несмотря на компактные размеры, респираторная фракция составляет 60%, что обеспечивает хорошую эффективность ингаляционной терапии при назначении небольших доз лекарственных препаратов [12]. Клинические исследования

продемонстрировали возможность его эффективного использования с различными лекарственными препаратами, в том числе и с ингаляционными глюкокортикостероидами [13, 14]. Перечисленные характеристики делают актуальным использование данного типа небулайзера у детей раннего возраста, пациентов, как находящихся на постельном режиме, так и ведущих активный образ жизни.

Вопрос 10. Что должны сделать родители при появлении у ребенка «лающего» кашля, осиплости голоса и затрудненного дыхания? Родители должны обязательно обратиться к врачу. До прихода врача можно использовать немедикаментозные методы лечения, к которым относятся «отвлекающие» процедуры (горячие ножные ванны), увлажнение воздуха в помещении, где находится ребенок. При наличии небулайзера, будесонида (Пульмикорт суспензия) и физиологического раствора можно провести ингаляцию будесонида в дозе 0,5 мг/доза в 2 мл физиологического раствора или только физиологического раствора в объеме 2–3 мл. Для небулайзерной терапии можно применять препараты, предназначенные для доставки только этим методом. Нельзя ингалировать через небулайзер масляные растворы (может развиться тяжелая «масляная» пневмония), минеральную и дистиллированную воду, раствор эуфиллина, настои трав.

Следует отметить, что своевременное оказание квалифицированной догоспитальной помощи — важное условие оптимизации терапии острого стенозирующего ларинготрахеита, позволяющее предотвратить ухудшение состояния, снизить частоту развития осложнений, сократить длительность стационарного лечения, а в ряде случаев избежать госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. Fitzgerald D.A., Kilham H.A. Croup: assessment and evidence-based management. MJA 2003; 179: 7: 372–377.
2. Генне Н.А., Колосова Н.Г. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. Фарматека 2013; 15: 268: 40–43. (Genne N.A., Kolosov N.G. Acute constrictive laryngotracheitis in children. Farmateka 2013; 15: 268: 40–43.)
3. Когут Т.А., Емеличева Л.Г., Ратынская Н.В. Стенозирующий ларингит у детей. Учебное пособие. Ярославль 2013; 39. (Kogut T.A., Emelicheva L.G., Ratynskaya N.V. Constrictive laryngotracheitis in children. Tutorial. Yaroslavl 2013; 39.)
4. Царькова С.А. Метапневмовирус и бокавирус — «новые» вирусы в этиологической структуре инфекций респираторного тракта у детей. Уральский медицинский журнал 2013; 6: 111: 20–25. (Tsarkova S.A. Metapneumovirus and bokavirus — the «new» viruses in the etiological structure of respiratory tract infections in children. Ural'skiy meditsinskij zhurnal 2013; 6: 111: 20–25.)
5. Russell K.F., Liang Y., O'Gorman K. et al. Glucocorticoids for croup. Cochrane Database Syst Rev 2011; 1: doi: 10.1002/14651858.CD001955.
6. Царькова С.А. Клинико-организационное руководство по оказанию неотложной помощи детям с острой обструкцией дыхательных путей (территориальный стандарт). Екатеринбург, 2003; 13–20. (Tsarkova S.A. Clinical and organizational guidelines for emergency assistance to children with acute airway obstruction (regional standard). Ekaterinburg, 2003; 13–20.)
7. Царькова С.А., Фирстова О.В., Каспирова Н.Ю. Возможности профилактики и оптимизации лечения риносинусита при стенозирующем ларинготрахеите у детей. Вестн оториноларинголог 2013; 6: 62–66. (Tsarkova S.A., Fristova O.V., Kaspirova N.Yu. Possibilities of prevention and treatment optimization for rhinosinusitis in stenosinglaryngotracheitis in children. Vestn otorinolaringol 2013; 6: 62–66.)
8. Царькова С.А. Оценка терапевтической эквивалентности и безопасности оригинального и дженерикового небулизированного будесонида у детей с острым обструктивным ларингитом. Лечащий врач 2014; 9: 85–88. (Tsarkova S.A., Evaluation of therapeutic equivalence and safety of original and generic drugs of nebulized budesonide in children with acute obstructive laryngitis. Lechachiy vrach 2014; 9: 85–88.)
9. Савенкова М.С. Современные аспекты этиопатогенеза и тактики ведения детей с острым стенозирующим ларингитом. Педиатрия 2008; 87: 1: 133–138. (Savenko-

- va M.S. Current issues of pathogenesis and tactics of treatment of children with acute stenosing laryngitis. *Pediatrics* 2008; 87: 1: 133–138.)
10. Осипов Л.В., Жилин Ю.Н., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. Применение ультразвуковых и компрессорных ингаляторов (небулайзеров) для лечения заболеваний дыхательных путей и легких. М.: Изомед, 2014; 132. (Osipov L.V., Zhilin Yu.N., Mizernitski Yu.L. Application of ultrasonic and compressor inhalers (nebulizers) for the treatment of airway and lung diseases. Moscow: Izomed, 2014; 132.)
11. Hess D.R. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. *Respir Care* 2008; 53: 6: 699–723.
12. Newman S.P., Pitcairn G.R., Pickford et al. The MicroAir electronic-mesh nebulizer deposits aerosol in the lungs more efficiently than a conventional jet nebulizer. *Drug Delivery to the Lungs XV*, The Aerosol Society, London, 2004; 228–231.
13. Waldrep J.C., Berlinski A., Dhand R. Comparative analysis of methods to measure aerosols generated by a vibrating mesh nebulizer. *J Aerosol Med* 2007; 20: 310–319.
14. Yoshiyama Y., Yazaki T., Arai M. et al. The nebulization of budesonide suspensions by a newly designed mesh nebulizer. In: R.N. Dalby, P.R. Byron, J. Peart, S.F. Farr (eds). *Respiratory drug delivery VIII*. Raleigh: Davis Horwood, 2002; 487–489.

Поступила 02.12.15

Возможности использования эфирных масел в комплексной терапии острых респираторных заболеваний у детей

Е.П. Карпова, Е.Е. Вагина

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»; ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №13 им. Н.Ф.Филатова», Москва

Possibilities of using essential oils in the combination therapy of acute respiratory diseases in children

E.P. Karpova, E.E. Vagina

Russian Medical Academy of Postgraduate Education; N.F. Filatov City Children's Clinical Hospital Thirteen, Moscow

Острые респираторные заболевания остаются одними из самых распространенных заболеваний у детей. Несмотря на огромный выбор лекарственных препаратов для лечения и профилактики острых респираторных заболеваний, продолжается исследовательская работа, целью которой является повышение эффективности лечения детей с острыми респираторными заболеваниями. Цель: повышение клинической эффективности лечения острых риносинуситов у детей с применением согревающего геля «Дыши».

Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 3 до 7 лет с острым риносинуситом легкой степени тяжести. Дети были разделены на две группы по 30 человек: дети 1-й группы получали согревающий гель «Дыши» для детей в дополнение к стандартной комплексной терапии; дети 2-й группы получали только стандартную комплексную терапию. Оценка клинической эффективности проводили на основании динамики балльной оценки тяжести основных симптомов заболевания.

Применение «Дыши» согревающего геля для детей в составе комплексной терапии повышает клиническую эффективность терапии острых риносинуситов легкой степени тяжести, позволяет быстрее купировать основные симптомы заболевания, сократить сроки лечения, снизить объем применения деконгестантов, снижает риск возникновения осложнений. Не отмечено ни одного случая непереносимости или аллергии на фоне применения геля «Дыши». Согревающий гель «Дыши» для детей облегчает носовое дыхание, способствует уменьшению отека слизистой носа и выраженности кашля, что позволяет рекомендовать его для применения в комплексной терапии риносинусита у детей.

Ключевые слова: дети, риносинусит, «Дыши» согревающий гель для детей, эфирные масла.

Acute respiratory infections remain one of the most common diseases in children. In spite of a huge range of medications available to treat and prevent acute respiratory diseases, investigations, the objective of which is to enhance therapeutic efficiency in children with acute respiratory diseases, are being continued.

Objective: to enhance the clinical efficiency of treatment using the warming gel “Dyshi” in children with acute rhinosinusitis.

A total of 60 children aged 3 to 7 years with mild acute rhinosinusitis were followed up. The children were divided into 2 groups of 30 in each. Group 1 received the warming gel “Dyshi” for children in addition to standard combination therapy; Group 2 had standard combination therapy alone. The clinical efficiency was evaluated based on the changes in rating scores of the severity of the major symptoms of the disease.

The application of the warming gel “Dyshi” for children as part of combination therapy enhances the clinical efficiency of therapy for mild acute rhinosinusitis can more promptly ease the major symptoms of the disease, shorten the duration of therapy, and reduce the number of used decongestants and the risk of complications. There was no case of intolerance or allergy due to the application of the gel “Dyshi”. The latter alleviates nasal breathing and causes reductions in nasal swelling and the magnitude of cough, which may be recommended for use in the combination therapy of rhinosinusitis in children.

Key words: children, rhinosinusitis, warming gel “Dyshi” for children, essential oils.

В связи с сохранением высокой распространенности заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) у детей эта проблема остается актуальной и по-прежнему вызывает большой интерес у врачей-педиатров. Несмотря на огромный выбор лекарственных препаратов

для лечения и профилактики ОРВИ, продолжается исследовательская работа, целью которой является повышение эффективности лечения детей.

Высокая заболеваемость ОРВИ, особенно у детей 2–5 лет, снижает качество жизни ребенка и его семьи. Среди всех случаев указанных заболеваний у детей на долю часто болеющих приходится 67,7–75%, а среди детей раннего и дошкольного возраста, посещающих организованные коллективы, группа часто болеющих может составлять более 40% [1]. Значительный уровень заболеваемости ОРВИ обусловлен высокой восприимчивостью детей, особенно раннего возраста, к возбудителям данных инфекций, большим многообразием этиологических агентов, а также воздушно-капельным путем передачи.

© Карпова Е.П., Вагина Е.Е., 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:104–109

Адрес для корреспонденции: Карпова Елена Петровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детской оториноларингологии Российской медицинской академии последипломного образования

123995 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Вагина Елена Евгеньевна — врач-оториноларинголог «Детской городской клинической больницы №13 им. Н.Ф.Филатова»

103001 Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15

Входными воротами для возбудителей ОРВИ являются слизистые верхних дыхательных путей (нос, глотка, гортань). Респираторные вирусы, проникая в клетки эпителия верхних отделов респираторного тракта, начинают активно реплицироваться. Размножение вирусов сопровождается цитопатическим эффектом, степень выраженности которого обусловлена особенностями возбудителя [2, 3]. В слизистых респираторного тракта при этом развивается воспаление, сопровождающееся вазодилатацией с увеличением проницаемости сосудистой стенки и усиленной экссудацией. Клиническими проявлениями этих процессов являются катаральные симптомы (насморк, кашель, гиперемия слизистых небных миндалин, глотки и др.).

Лечение детей с ОРВИ строится в зависимости от индивидуальных особенностей ребенка и клинической картины заболевания. Так, у детей с неблагоприятным преморбидным фоном, независимо от состояния, а также у пациентов с тяжелыми вариантами инфекции показано использование не только симптоматических, но и противовирусных препаратов (интерфероны, индукторы эндогенного интерферона и др.) [1, 3, 4]. При легких же формах ОРВИ лечение детей, как правило, ограничивается назначением симптоматических средств. Следует отметить, что в последние годы активно обсуждаются алгоритмы выбора и особенности применения у детей различных симптоматических препаратов (жаропонижающие, противокашлевые, отхаркивающие, муколитические, сосудосуживающие).

В практической медицине на сегодняшний день используется множество медикаментозных и немедикаментозных средств, методов и подходов к лечению и профилактике ОРВИ у детей, однако не существует единого мнения о тактике выбора реабилитационных воздействий и об оценке их эффективности [2–5]. Безусловно, высокой эффективности в лечении можно достичь только при индивидуальном подходе к реабилитации каждого пациента с выбором оптимального и минимально достаточного набора средств воздействия [6, 7]. Актуальным направлением современного здравоохранения является внедрение в практику безопасных медицинских технологий, повышающих функциональные резервы детского организма и обладающих высокой клинической эффективностью в отношении лечения заболеваний органов дыхания.

Принципами выбора методов лечения и профилактики острых респираторных заболеваний у детей должны являться, наряду с доказанной эффективностью, безопасность и воздействие на наиболее распространенные в данный возрастной период патологические состояния. Одной из ведущих патофизиологических основ частых заболеваний у дошкольников является снижение эффективности факторов местной защиты [2, 3, 5]. Именно поэтому

применение местных методик, в частности препаратов на основе эфирных масел, которые обладают антисептическим, противовирусным, бактерицидным и противовоспалительным свойствами, заслуживает особого внимания при лечении детей с ОРВИ [3–7].

Согласно данным многочисленных клинических исследований, проведенных за последнее десятилетие, перспективными и целесообразными являются методы ингаляционной терапии смесью эфирных масел, которые оказывают многопрофильное действие: антибактериальное, противовирусное, противовоспалительное, болеутоляющее, тонизирующее, облегчающее дыхание, иммуномодулирующее. [1–3]. Интерес к применению эфирных масел возник еще в древних цивилизациях Египта, Китая, Индии, Греции. На протяжении многих веков натуральные эфирные масла использовались не только как препараты, вызывающие эстетические впечатления, но и с терапевтическими целями [4, 8].

Противомикробное действие эфирных масел распространяется почти на все группы патогенных микробов, в том числе на антибиотикоустойчивые штаммы. Ряд авторов указывают, что под воздействием паров эфирных масел улучшается качественный состав микрофлоры дыхательных путей, снижается микробная обсемененность кожи и патогенность аутофлоры. Эфирные масла стимулируют гуморальный и клеточный иммунитет, активируя Т-клетки, синтез местного иммуноглобулина А, альвеолярных макрофагов и т.д.

Кроме того, отмечается, что у ингаляционного метода с использованием эфирных масел, применяемого для профилактики и лечения острых инфекций дыхательных путей, имеется ряд положительных сторон: безопасность и удобство метода, что позволяет применять его у детей всех возрастных групп; максимально физиологичное введение лекарственного вещества — вместе с вдыхаемым воздухом; прямое действие на слизистую оболочку органов дыхания, купирование застойных и воспалительных реакций; смягчающее действие микрочастиц масла на слизистые оболочки.

Примером препарата эфирных масел для пассивных ингаляций является масло «Дыши» (ЗАО «АКВИОН», Россия). В его состав входят натуральные чистые эфирные масла растительного происхождения: мятное, эвкалиптовое, каепутовое, винтергиновое, можжевельное, гвоздичное и левоментол. Результаты многочисленных клинических исследований доказывают положительный эффект применения данных масел при острых инфекциях верхних дыхательных путей. Действие комплекса натуральных эфирных масел «Дыши» обусловлено свойствами его компонентов.

Например, применение эвкалиптового масла у пациентов с ОРВИ приводит к уменьшению головной боли, заложенности носа, выраженности воспаления

слизистых оболочек полости носа и улучшению общего состояния больного [4]. Кроме того, эвкалиптовое масло обладает антибактериальной и противовирусной активностью [5].

Стимуляция холодовых рецепторов верхних дыхательных путей, происходящая при вдыхании паров ментола, снижает ощущение дискомфорта и тем самым облегчает носовое дыхание [6].

Противовоспалительный эффект мятного масла был показан в опыте с моноцитами здоровых добровольцев: применение мятного масла и ментола привело к подавлению образования моноцитами медиаторов воспаления [5, 6, 8]. Антибактериальный эффект также дает каепутовое масло. Комбинация с антибиотиками взаимно усиливает противомикробный эффект обоих препаратов [7–10].

Можжевельное масло обладает антибактериальным свойством, но в довольно высоких концентрациях (от 8%), однако существенную фунгицидную активность проявляет уже при концентрации от 0,39% [8], что может быть использовано в комплексной терапии микозов верхних дыхательных путей.

Важной отличительной особенностью комплекса эфирных масел «Дыши» является отсутствие ограничения длительности курса при ежедневном применении.

Опираясь на вышеизложенные данные, можно говорить о применении фитотерапевтических лекарственных средств, в частности композиции эфирных масел «Дыши», в комплексном лечении ОРВИ. Учитывая противовоспалительную активность препарата, антибактериальное действие его компонентов, а также возможность совместного применения с антибактериальными средствами топического и системного действия, следует рекомендовать использовать комплекс эфирных масел «Дыши» в качестве компонента комплексной терапии ОРВИ у детей. Кроме того, ароматерапия с использованием масла «Дыши» оказывает значимое благоприятное влияние не только на состояние верхних отделов дыхательных путей, но и на гармонизацию психических функций, качество жизни и адаптивный статус ребенка [11].

Риносинусит — воспалительный процесс, затрагивающий слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух. Острый риносинусит является заболеванием, с которым часто сталкиваются не только врачи-оториноларингологи, но и терапевты, педиатры и врачи общей практики. По данным литературы, в России острым риносинуситом ежегодно страдают более 10 млн человек. Острый риносинусит у детей определяется как внезапное появление двух или более симптомов, таких как заложенность носа/затрудненное носовое дыхание, и/или бесцветные/светлые выделения из носа, и/или кашель (в дневное или ночное время). Симптомы сохраняются не более 12 нед, при этом могут наблюдаться бессимптомные промежутки, в течение

которых симптомы отсутствуют, если заболевание носит рецидивирующий характер.

Согласно современным рекомендациям EP3OS¹, основанным на данных доказательной медицины, при острых риносинуситах необходимо использовать назальный душ соляными растворами с целью облегчения эвакуации секрета из полости носа (независимо от формы риносинусита). Главенствующая роль в рекомендациях отдана противовоспалительной терапии в виде интраназальных глюкокортикостероидов в лечении поствирусного и бактериального риносинусита у детей 12 лет и старше. Определена и четкая граница использования системной антибактериальной терапии (только при остром бактериальном риносинусите). Однако авторы EP3OS в своих рекомендациях по лечению острого риносинусита у детей не дают ответов на ряд вопросов. Так, остается непонятным, какие препараты следует назначать пациентам моложе 12 лет с поствирусным острым риносинуситом. Согласно рекомендациям EP3OS это только назальный душ соляными растворами, что, очевидно, не будет адекватным лечением при наличии у пациента выраженной гиперсекреции и/или назальной обструкции [9]. Без ответа остается и вопрос о возможностях симптоматической терапии острого вирусного риносинусита у детей. Для большинства отечественных специалистов является спорным отсутствие при рассмотрении вопроса терапии острого риносинусита в педиатрической практике такого класса препаратов, как фитотерапевтические лекарственные средства.

С целью повышения клинической эффективности лечения острых риносинуситов легкой степени тяжести у детей нами было проведено клиническое наблюдение, в ходе которого в схему лечения было включено применение согревающего геля «Дыши» на основе барсучьего жира, эфирных масел и левоментола.

Для достижения заявленной цели нами были поставлены следующие задачи: оценка динамики симптомов заболевания, определение частоты возникновения осложнений острого риносинусита у пациентов групп исследования, анализ оценки эффективности и удобства применения согревающего геля «Дыши» для детей пациентами (их родителями) в комплексной терапии риносинуситов в условиях амбулаторного приема, а также анализ оценки переносимости согревающего геля «Дыши» для детей (оценка безопасности) пациентами (их родителями), анализ частоты развития нежелательных побочных эффектов, ассоциированных с применением препарата.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились дети в возрасте от 3 до 7 лет с клинко-anamнестическими признаками острого риносинусита легкой степени тяжести, продолжительностью не более 48 ч от начала забо-

¹ European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012.

леваний (т.е. от начала появления серозного отделяемого со слизистых оболочек верхних дыхательных путей). Всего в исследование были включены 60 человек (28 мальчиков и 32 девочки), разделенных с соблюдением принципа рандомизации на две группы по 30 человек в каждой. Дети 1-й группы (17 мальчиков и 13 девочек в возрасте 3–7 лет, средний возраст составил 4,4 года) получали согревающий гель «Дыши» для детей в дополнение к стандартной комплексной терапии, включавшей ирригационную терапию, противовирусные средства, по необходимости топические деконгестанты. Гель «Дыши» назначался для растирания грудной клетки и стоп ребенка 3 раза в день в течение 5 дней.

Препарат «Дыши» представляет собой гель для нанесения на кожу, в состав которого входят барсучий жир, эфирные масла эвкалипта (*Eucalyptus Globulus*), мяты (*Mentha Piperita*), лаванды (*Lavandula Angustifolia*), пихты (*Abies Sibirica*), терпентиновое масло (*Pinus Silvestris*) и левоментол (производитель ООО «Веда» по заказу ЗАО «АКВИОН»). Кроме активных веществ в состав препарата входят масло вазелиновое, кремния диоксид коллоидный, ванилина бутиловый эфир. При нанесении на кожу вещества, входящие в состав геля, оказывают длительное согревающее и местнораздражающее действие.

Дети 2-й группы (11 мальчиков и 19 девочек в возрасте от 3 до 7 лет, средний возраст 4,7 года) получали стандартную комплексную терапию (без использования других гелей и мазей на основе эфирных масел).

В ходе наблюдения был проведен анализ оценки пациентами (их родителями) эффективности и удобства применения схемы лечения с использованием визуально-аналоговой шкалы. Оценку клинической эффективности проводили на основании субъективных данных (динамики таких показателей, как затруднение носового дыхания, количество отделяемого из носа, кашель) и данных риноэндоскопического обследования (отек слизистой оболочки полости носа, количество секрета). Оценка переносимости препарата осуществлялась по наличию/от-

сутствию аллергических реакций и других нежелательных эффектов. Контрольные осмотры пациентов проводились на 3, 5 и 10-й дни от первичного осмотра. Оценку субъективных симптомов риносинусита осуществляли с использованием 10-балльной визуально-аналоговой шкалы: 0 баллов — отсутствие симптома, 10 баллов — максимальная выраженность симптома. Оценка риноэндоскопических данных проводилась по 4-балльной шкале: за 0 баллов — отсутствие данного симптома, 4 балла — его максимальное проявление. Все включенные в исследование пациенты закончили исследование и прошли все визиты в соответствии с протоколом. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica v.6.0. Разницу считали статистически достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данное клиническое наблюдение продемонстрировало, что у детей 1-й группы, получавших базовую терапию в комплексе с согревающим гелем «Дыши», отмечалось более быстрое купирование симптомов острого риносинусита легкой степени тяжести по сравнению с детьми 2-й группы. Указанное заключение основано на субъективных данных, динамике таких показателей, как затруднение носового дыхания, количество отделяемого из носа, кашель, а также на данных риноэндоскопического обследования — отек слизистой оболочки полости носа, количество секрета (см. таблицу).

Кроме того, в ходе клинического наблюдения было отмечено, что у детей 1-й группы необходимость использования назальных деконгестантов снижалась по сравнению с детьми 2-й группы. Так, в 1-й группе к применению назальных деконгестантов прибегли только 11 (36,7%) детей, тогда как во 2-й группе такая необходимость возникла у 23 (76,7%) детей. Во время наблюдения у 1 ребенка 1-й группы и у 5 детей 2-й группы было установлено, что на фоне терапии явления ОРВИ легкой степени тяжести перешли в явления поствирусного риносинусита, что потребовало изменения тактики лечения.

Таблица. Оценка симптомов риносинусита (в баллах по визуально-аналоговой шкале) в двух группах в течение срока наблюдения

Симптом	До начала лечения		Срок наблюдения					
			3-й день		5-й день		10-й день	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Затруднение носового дыхания	7,4 ± 0,05	7,3 ± 0,04	4,9 ± 0,05	6,9 ± 0,03	2,14 ± 0,02	5,3 ± 0,03	0,2 ± 0,02	2,1 ± 0,04
Ринорея	8,8 ± 0,17	8,7 ± 0,12	7,1 ± 0,11	7,4 ± 0,07	4,9 ± 0,05	4,7 ± 0,6	0,9 ± 0,05	1,7 ± 0,03
Кашель	6,4 ± 0,05	6,5 ± 0,03	3,1 ± 0,05	4,3 ± 0,04	0,8 ± 0,06	1,7 ± 0,03	0,02 ± 0,05	0,3 ± 0,04
Отек слизистой полости носа	3,5 ± 0,05	3,6 ± 0,08	2,6 ± 0,07	3,2 ± 0,15	0,7 ± 0,05	1,7 ± 0,12	0,1 ± 0,05	0,9 ± 0,07
Количество секрета в полости носа	3,7 ± 0,05	3,6 ± 0,03	2,8 ± 0,09	3,1 ± 0,11	1,9 ± 0,06	2,1 ± 0,13	0,4 ± 0,05	1,3 ± 0,08



НАТУРАЛЬНЫЕ ПРОДУКТЫ

для защиты в сезон простуд

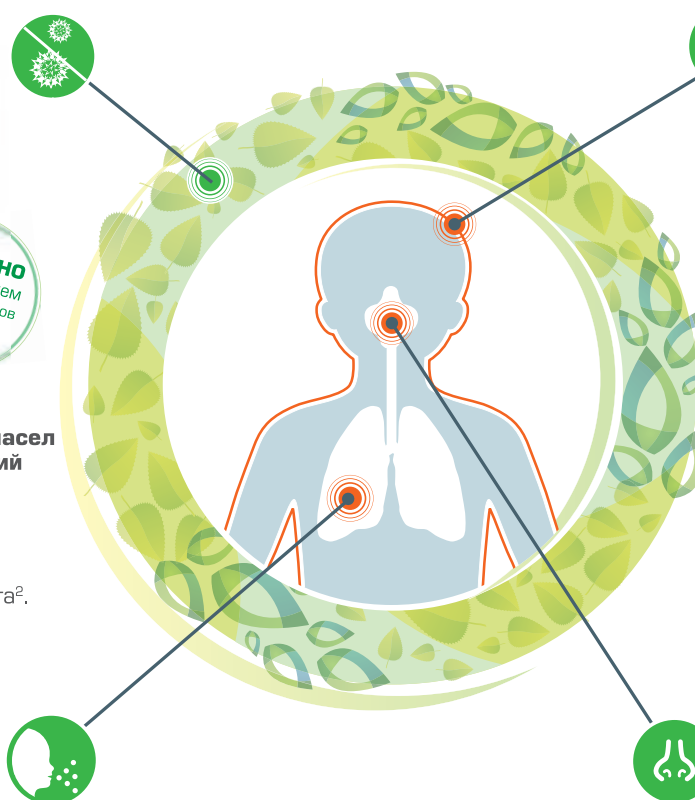
ПРОФИЛАКТИКА ПРОСТУДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



Масло Дыши

Композиция эфирных масел для пассивных ингаляций

- На 65 % уменьшает вероятность заболевания ОРВИ¹.
- Способствует развитию местного иммунного ответа².
- Не вызывает привыкания, обладает низкой реактогенностью.



ОБЩЕЕ НЕДОМОГАНИЕ



Дыши напиток с липой для детей

Обильное питье без парацетамола

- Напиток с экстрактами цветков липы и ромашки, цинком и витамином С.
- Компоненты препарата:
 - Обладают противовоспалительными, антимикробными и антиоксидантными свойствами.
 - Стимулируют защитные реакции организма.



ПЕРЕОХЛАЖДЕНИЕ, КАШЕЛЬ



Дыши согревающий гель для детей

Композиция из 5 эфирных масел, левоментола и барсучьего жира

- Барсучий жир активизирует кровообращение и оказывает согревающее действие.
- Эфирные масла геля обладают противовирусными, противовоспалительными и обезболивающими свойствами.



ЗАЛОЖЕННОСТЬ НОСА, НАСМОРК

Пластырь-ингалятор Дыши

Медицинское изделие

- Нормализует дыхание при заложенности носа, облегчает засыпание.
- Содержит 5 эфирных масел и левоментол.
- Действует до 8 часов.



¹ Петрушина А.Д., Никогосян А.С., Кайб И.Д., Мальченко Л.А., Ушакова С.А. Использование ингаляций эфирными маслами в комплексной терапии и для профилактики ОРВИ у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Том 11. – № 2.

² Красавина Н.А., Биянов А.Н., Старцева С.Е. Использование ингаляций эфирными маслами в реабилитации детей с повторными заболеваниями // Лечащий врач. – 2011. – Октябрь. – № 9.



www.akvion.ru

Подробная информация на сайте масло-дыши.рф

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

На 10-й день клинического наблюдения ни у одного из пациентов исследуемой группы, принявших участие в клиническом наблюдении, не отмечали признаков нежелательных побочных эффектов и аллергических реакций. Родители всех пациентов основной (1-й) группы отмечали удобство лекарственной формы и схемы применения согревающего геля «Дыши». Результаты проведенного клинического наблюдения показали, что применение согревающего геля «Дыши» в составе комплексной терапии повышает клиническую эффективность терапии острых риносинуситов легкой степени тяжести, позволяет сократить сроки лечения, а также снижает риск возникновения осложнений данной патологии у детей.

Исходя из полученных результатов клинического наблюдения, можно констатировать факт быстрого

купирования основных симптомов острого риносинусита на фоне комплексной терапии с применением согревающего геля «Дыши». Включение в схему лечения согревающего геля «Дыши» позволяет уменьшить объем применения деконгестантов. Кроме того, результаты показали отличную переносимость согревающего геля «Дыши», не было отмечено ни одного случая непереносимости или аллергии на фоне применения геля «Дыши».

Накопленные на сегодняшний день данные позволяют рекомендовать указанный препарат к использованию, но не исключают дальнейшего изучения эффективности и безопасности лекарственных средств, включающих комплекс эфирных масел, в лечении острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей и дальнейшего проведения клинических исследований в перспективе.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. Карпова Е.П., Божатова М.П. Рациональные методы лечения ОРВИ у детей. Фарматека 2008; 19: 89–92. (Karpova E.P., Bozhatova M.P. Rational treatment of SARS in children. Farmateka 2008; 19: 89–92.)
2. Тулунов Д.А., Карпова Е.П. О роли назальных сосудосуживающих препаратов в симптоматическом лечении острых риносинуситов у детей. Российская ринология 2011; 2: 50. (Tulupov D.A., Karpova E.P. On the role of nasal vasoconstrictor drugs in the symptomatic treatment of acute rhinosinusitis in children. Rossijskaja rinologija 2011; 2: 50.)
3. Карпова Е.П., Тулунов Д.А. О безопасности применения назальных сосудосуживающих препаратов в педиатрической практике. Росс ринолог 2014; 1: 12–14. (Karpova E.P., Tulupov D.A. About safety of nasal decongestant at children. Rossijskaja rinologija 2014; 1: 12–14.)
4. Локшина Э.Э. Современные возможности ингаляционной терапии эфирными маслами в комплексном лечении и профилактике острых респираторных заболеваний у детей. Практика педиатра 2012; 9: 83. (Lokshina E.E. Modern possibilities of inhalation therapy with essential oils in treatment and prevention of acute respiratory infections in children. Praktika pediatra 2012; 9: 83.)
5. Колесникова М.Б., Килина А.В. Эффективность применения эфирных масел в профилактике острых респираторных заболеваний у дошкольников в организованных коллективах. Вестн оториноларингол 2011; 5: 51–54. (Kolesnikova M.B., Kilina A.V. The efficacy of the application of essential oils for the prevention of acute respiratory diseases in organized groups of children. Vestn otorinolaringol 2011; 5: 51–54.)
6. Gramann J., Hippeli S., Dornisch K. et al. Antioxidant Properties of Essential Oils, *Arzneim. Forsch. Drug Res* 2000; 50: 1: 135–139.
7. Колосова Н.Г., Генне Н.А. Терапия небулайзерами в педиатрической практике. РМЖ 2011; 8: 514–518. (Kolossova N.G., Geppe N.A. Nebulizers therapy in pediatric practice. RMZh 2011; 8: 514–518.)
8. Карпова Е.П., Тулунов Д.А. О возможности небулайзерной терапии в лечении острых риносинуситов у детей. Росс оториноларингол 2013; 65: 4: 160–163. (Karpova E.P., Tulupov D.A. On the possibilities of nebulizer therapy in the treatment of acute rhinosinusitis in children. Ross otorinolaringol 2013; 65: 4: 160–163.)
9. Fokkens W., Lund V., Mullol J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 (EP3OS). *Rhinology* 2012; 50: 23: 1–299.
10. Рязанцев С.В. Сравнение российских стандартов лечения острых синуситов с международной программой EPOS. *Consilium medicum* 2008; 10: 87–90. (Rjazancev S.V. Comparison of Russian standards of the treatment of acute sinusitis with an international program EPOS. Consilium medicum 2008; 10: 87–90.)
11. Черная Н.Л., Шубина Е.В., Ганузина Г.С. и др. Опыт использования ароматерапии для оздоровления детей в условиях детского дошкольного учреждения. Педиатрия 2012; 3: 84–90. (Chernaja N.L., Shubina E.V., Ganuzina G.S. et al. Experience of using aromatherapy for the healing of children in preschool institutions. *Pediatrics* 2012; 3: 84–90.)
12. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Бельская Е.А. Место ароматерапии в лечении и профилактике острых респираторных заболеваний. Трудный пациент 2015; 13: 1–2: 26–32. (Zajtceva S.V., Zastrozhina A.K., Bel'skaja E.A. Aromatherapy in the Treatment and Prevention of Acute Respiratory Diseases. *Trudnyj pacient* 2015; 13: 1–2: 26–32.)

Поступила 16.12.15

Тактика ведения детей с затяжным кашлем

Е.В. Мелехина, О.Л. Чугунова, А.В. Горелов, А.Д. Музыка, Д.В. Усенко, Н.В. Каражас, М.Ю. Калугина, Т.Н. Рыбалкина, Р.Е. Бошнян

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» РАМН, Москва

Management tactics for children with persistent cough

E.V. Melekhina, O.L. Chugunova, A.V. Gorelov, A.D. Muzyka, D.V. Usenko, N.V. Karazhas, M.Yu. Kalugina, T.N. Rybalkina, R.E. Boshian

Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights, Moscow; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; N.F. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Представлены результаты комплексного обследования и лечения 514 детей, развивших кашель длительностью более 3 нед после перенесенного острого респираторного заболевания. Причиной затяжного кашля в большинстве случаев (62,8%) было сочетание инфекционной и соматической патологии. Среди соматической патологии наиболее часто встречались аллергические заболевания органов респираторного тракта (32,4%) и заболевания ЛОР-органов (27,4%). У 311 (60,5%) детей были выявлены маркеры микоплазменной (43,9%), герпесвирусной (42,2%), пневмоцистной (21,4%), хламидийной (6,25%) инфекции в виде моно- или микстинфекции. Проведение комплексной терапии с использованием препарата Циклоферон дало положительный клинический эффект. На основании полученных данных разработан алгоритм диагностики и предложена тактика лечения детей с затяжным кашлем после перенесенной острой респираторной инфекции.

Ключевые слова: дети, кашель, интерфероноиндукторы, Циклоферон, пневмоцистная инфекция.

The paper presents the results of comprehensive examination and treatment in 514 children who have developed a persistent cough lasting for more than 3 weeks after acute respiratory disease. The cause of persistent coughing was a concurrence of infectious and somatic diseases in the majority of cases (62.8%). Among the somatic diseases, there were most common allergic diseases of respiratory organs (32.4%) and ENT diseases (27.4%). 311 (60.5%) children were found to have markers for *Mycoplasma* (43.9%), *herpesvirus* (42.2%), *Pneumocystis* (21.4%), and *Chlamydia* (6.25%) infections as mono- or mixed infections. Combination therapy with Cycloferon had a positive clinical effect. Based on the findings, the authors elaborated a diagnostic algorithm and proposed a treatment policy in children with a persistent cough after acute respiratory infection.

Key words: children, cough, interferon inducers, Cycloferon, pneumocystis infection.

Кашель является универсальным механизмом очищения бронхов от избытка слизи и инородных тел в условиях неэффективности мукоцилиарного аппарата и может быть симптомом различных заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной этиологии. Каждый педиатр и инфекционист

в своей повседневной практике встречается с пациентами, у которых сохраняется кашель длительнее трех недель после купирования основных явлений острого респираторного заболевания. Необходим клинический опыт врача и комплексный подход к таким пациентам для правильного обследования и установления окончательного диагноза.

Кашель в зависимости от его продолжительности разделяют на [1]:

- острый (продолжительность до 3 нед);
- подострый (продолжительность от 3 до 6 нед);
- хронический (продолжительность более 6 нед).

Причины различного по продолжительности кашля существенно разнятся. Так, острый кашель обусловлен прежде всего острыми респираторными заболеваниями и аспирацией инородных тел и жидкостей. Подострый кашель синдром у детей чаще связан с осложнениями ОРВИ на ЛОР-органы, сопровождающимися «синдромом постназального затекания» (риносинусит, аденоидит), с респираторными оппортунистическими инфекциями, коклюшем, нематодозами с миграцией личинок (аскаридоз, токсокароз). Хронический кашель достаточно часто

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:110–120

Адрес для корреспонденции: Мелехина Елена Валериевна — к.м.н., доцент, ст. научн. сотр. клинического отдела инфекционной патологии ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Горелов Александр Васильевич — д.м.н., проф., заведующий тем же отделом Усенко Денис Валериевич — д.м.н., вед. научн. сотр. того же отдела 111123 Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

Чугунова Ольга Леонидовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии №1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Музыка Анна Драгиевна — аспирант той же кафедры 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Калугина Мария Юрьевна — к.б.н., научн. сотр. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций ФНИЦЭМ им.Н.Ф. Гамалеи Каражас Наталия Владимировна — д.б.н., профессор, зав. той же лабораторией

Рыбалкина Татьяна Николаевна — к.м.н., ст. научн. сотр. той же лаборатории Бошнян Роман Евгеньевич — к.м.н., науч. сотр. лаборатории 123098 Москва, ул. Гамалеи, д. 18

обусловлен бронхиальной астмой, «синдромом постназального затекания», реже — хроническими бронхолегочными заболеваниями, гастроэзофагеальным рефлюксом, патологией нервной системы (тики) [2].

Дети с затяжным кашлем (более 3 нед) представляют, на наш взгляд, сложную группу как в диагностическом, так и в психологическом плане. Как правило, эти пациенты амбулаторного звена нуждаются в углубленном комплексном обследовании: от тщательного сбора дополнительного анамнеза до применения глубоких лабораторных, инструментальных методов и консультации врачей-специалистов.

Цель исследования: разработать и обосновать алгоритм обследования и лечения детей с затяжным кашлем после перенесенного острого респираторного заболевания. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи исследования:

- установить частоту инфекционных и неинфекционных этиологических факторов в развитии затяжного кашля у детей после перенесенного острого респираторного заболевания;
- установить этиологическую структуру инфекционных факторов развития затяжного кашля у детей после перенесенного острого респираторного заболевания;
- разработать алгоритм обследования детей с затяжным кашлем после перенесенного острого респираторного заболевания в медицинских учреждениях различного уровня;

- обосновать необходимость включения препарата Циклоферон® в комплексную терапию детей с затяжным кашлем после перенесенного острого респираторного заболевания.

Характеристика детей и методы исследования

На базе клинко-диагностического центра при НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи за период с 2007 по 2014 г. были амбулаторно обследованы 514 детей в возрасте от 10 мес до 15 лет (табл. 1). Основной жалобой пациентов был длительный (более 3 нед) и/или рецидивирующий кашель. Наиболее часто страдали мальчики — 314 (61,8%) старше 4 лет: от 4 до 7 лет — 236 (45,9%) детей, старше 7 лет — 176 (34,2%) детей. Распределение детей по возрасту представлено в табл. 2.

Обследование всех пациентов проводилось по следующему плану:

- физикальные методы обследования;
- рутинные лабораторные и инструментальные исследования (клинический анализ крови, рентгенография грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости);
- исключение туберкулеза (анализировались результаты реакций Манту и Диаскин-теста, по показаниям проводилась консультация фтизиатра);
- исследование крови и слюны на выявление антигенов (методом непрямой реакции иммунофлюоресценции и/или полимеразная цепная реакция) и антител классов М, G и А (методом иммунофер-

Таблица 1. Распределение обследованных детей по полу

Срок обследования	Число обследованных детей	Мальчики		Девочки	
		абс.	%	абс.	%
2014 г.	54	34	63,0	20	37,0
2013 г.	27	18	66,7	9	33,3
2012 г.	22	11	50,0	11	50,0
2011 г.	26	16	61,5	10	38,5
2010 г.	75	43	57,3	32	42,7
2009 г.	118	81	68,6	37	31,4
2008 г.	74	38	51,4	36	48,6
2007 г.	118	73	61,9	45	38,1
Всего	514	314	61,8	200	38,2

Таблица 2. Распределение обследованных детей по возрасту

Возраст	Количество детей	
	абс.	%
До 1 года	7	1,4
От 1 года до 4 лет	95	18,5
От 4 до 7 лет	236	45,9
Старше 7 лет	176	34,2
Всего	514	100

ментного анализа) к возбудителям оппортунистических инфекций: *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*, вирусу простого герпеса (ВПГ-1,2), вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу герпеса 6-го типа (ВГЧ-6);

- исследование крови и мокроты для выявления всех форм пневмоцист (цист, прецист и трофозоитов) в мазках, приготовленных из мокроты, выполнялось методом непрямой реакции флюоресценции — «ПневмоцистоФлюоАГдиагностика» (регистрационное удостоверение № ФСР 2009/06120). Для выявления IgM и IgG к пневмоцистам сыворотка больных исследовалась методом непрямого иммуноферментного анализа на твердой фазе с использованием пероксидазы хрена в качестве маркерного фермента с применением набора реагентов «ПневмоцистоСтрип» (регистрационное удостоверение №ФСР 2009/0619);
- суммарные антитела (методом реакции подавления гемагмутинации) к *B. pertussis*, *B. parapertussis*;
- комплексное обследование на наличие глистно-паразитарных инвазий — аскаридоза, токсокароза, лямблиоза (микроскопия кала и определение суммарных антител в крови);
- консультации специалистов: аллерголога, гастроэнтеролога;
- при обнаружении маркеров пневмоцистной инфекции для исключения первичных и вторичных иммунодефицитных состояний сыворотку крови больных исследовали на антитела к ВИЧ, а также определяли уровень иммуноглобулинов классов А, М, G, Е методом иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного обследования **инфекционные** причины затяжного кашля (патология верхних и нижних дыхательных путей) были установлены у 107 (20,8%) детей, **неинфекционные** (болезни желудочно-кишечного тракта — гастроэзофагальный рефлюкс, нарушения ЦНС — тики, болезни ЛОР-органов — синдром постназального затекания при риносинуситах) — у 84 (16,4%) больных (рис.1). Наиболее часто — у 323 (62,8%) больных выявлялось сочетание инфекционных и неинфекционных причин.

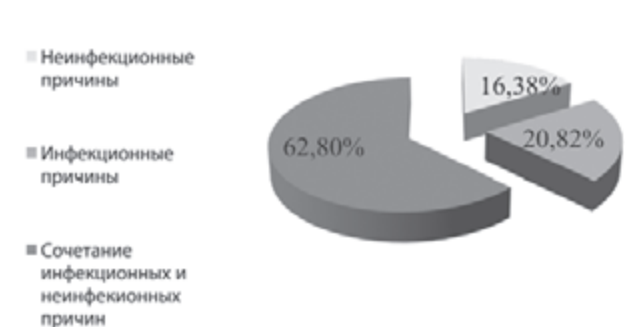


Рис. 1. Причины кашля длительностью более 3 нед у детей, наблюдавшихся амбулаторно (n=514).

Высокая частота одновременного участия инфекционных и неинфекционных причин в развитии затяжного кашля вполне объяснима с патогенетической точки зрения. Наличие аллергического воспаления является разрешающим фактором для реализации оппортунистических инфекций органов респираторного тракта. Результат воздействия микоплазменной, хламидийной, пневмоцистной и герпесвирусной инфекций ведет к дальнейшему развитию иммунодефицитного синдрома, создавая, таким образом, порочный круг. У более 1/3 пациентов — 167 (32,4%) с затяжным кашлем при дополнительном обследовании были обнаружены аллергические заболевания респираторных органов. Именно эта составляющая была ведущей среди неинфекционных причин как в моноварианте — у 50 (59,5% в структуре соматических причин) детей, так и в сочетании с инфекционной патологией — у 117 (36,3% в структуре сочетанных причин) детей (рис. 2).

На втором месте по частоте выявления — 141 (27,4% всех пациентов) — фигурировали осложнения ОРВИ со стороны ЛОР-органов. При этом у 120 детей при обследовании были выявлены маркеры различных инфекций. Гастроэзофагальный рефлюкс был диагностирован у 77 (15,1 %) детей (у 9 пациентов в виде монопричины, у 68 — в сочетании с инфекционными агентами), психогенный кашель (тики) — у 8, инородное тело дыхательных путей — у 2. У трех детей с врожденными пороками верхних и нижних дыхательных путей были выявлены маркеры оппортунистических инфекций. У 9 детей инфекционная патология сочеталась с органическим поражением центральной нервной системы.

Основными **инфекционными этиологическими факторами** ларингитов, трахеитов и бронхитов, протекающих с кашлем длительностью 3 нед, были респираторный микоплазмоз, коклюш и паракоклюш, а также хламидийная и пневмоцистная инфекции. Течение герпесвирусной инфекции приводило к формированию патологии ЛОР-органов с развитием синдрома постназального затекания. Глистно-паразитарные инвазии (токсокароз, аскаридоз, лямблиоз) встречались реже и способствовали возникновению аллергической патологии органов респираторного тракта.



Рис. 2. Частота выявления аллергических заболеваний дыхательных путей у детей с затяжным кашлем (n=514).

Микоплазменная инфекция занимала лидирующее положение по частоте выявления и была диагностирована у 226 (43,9 %) детей, что соответствует ранее опубликованным данным других авторов [3–5]. Респираторный микоплазмоз выявлялся в виде как моноинфекции (48,1%), так и микст-инфекций (40,7%) преимущественно в сочетании с пневмоцистозом и коклюшем, а также в сочетании с аллергической патологией (11,2% наблюдений). Клинически течение ларинготрахеита и обструктивного бронхита микоплазменной этиологии носило рецидивирующий характер и у 1/3 детей сопровождалось длительным субфебрилитетом.

Второй по значимости инфекционной причиной развития затяжного кашлевого синдрома у детей явилась инфекция *Pneumocystis carinii/jiroveci*. Всего по результатам обследования активная форма пневмоцистоза была выявлена у 110 детей (80 мальчиков и 30 девочек), что составило 21,4% всех детей с затяжным кашлем. Из них моноинфекция была диагностирована у 28 (25,45 %) детей. У 26 (23,6%) пациентов с пневмоцистозом были выявлены маркеры более чем двух инфекционных заболеваний. Клинически у всех детей этой группы имели место выраженный астеновегетативный синдром с длительным субфебрилитетом, явления ларинготрахеита, трахеита и обструктивного бронхита.

Возбудитель пневмоцистоза известен как классический оппортунист, имеющий выраженный тропизм к тканям дыхательных путей. На сегодняшний день считается, что пневмоцисты занимают промежуточное положение в классификации грибов между фикомицетами и высшими грибами, несмотря на отсутствие эффекта от терапии пневмоцистоза противогрибковыми препаратами [6].

Среди клинически здоровых людей встречается большое количество серопозитивных лиц по отношению к пневмоцисте [7, 8]. Это неудивительно, так как путь передачи инфекции – воздушно-капельный и ингаляционный, а источником является больной человек или носитель. *Pneumocystis carinii/jiroveci* не имеет высокой инвазивности, но, попав в дыхательные пути, может длительное время сохраняться там, активизируясь лишь при снижении резистентности организма [9]. Особенную опасность этот микроорганизм приобретает для иммунокомпрометированных групп пациентов, вызывая фатальные поражения легочной ткани у недоношенных новорожденных, ВИЧ-инфицированных, лиц с гемобластомами и после трансплантации органов [10–13]. Полученные нами данные частоте выявления пневмоцистной инфекции у ВИЧ-негативных пациентов совпадают с исследованиями Н.А. Савицкой (2010) [14], в которых было показано, что пневмоцистоз встречается у 22,4% детей имеющих рецидивирующие инфекции органов респираторного тракта.

У 110 детей с верифицированной пневмоцистной инфекцией в клинической картине ведущими симптомами были длительный кашель и субфебрильная лихорадка. Чаще кашель носил непродуктивный или малопродуктивный характер – у 92 (83,6%) детей и 36 (16,4 %) соответственно. Приступообразный, коклюшеподобный кашель встречался у 12 (10,9 %) пациентов, чаще в дневное время, чем в вечернее. Грубый, лающий кашель с явлениями ларингита был у 24 (21,8 %) детей, бронхообструктивный синдром – у 26 (23,6 %), у остальных 48 (43,7 %) пациентов кашель был малопродуктивный, отмечались проявления ларинготрахеита.

В аускультативной картине (исключая бронхообструктивный синдром) сложно выделить какие-либо особенности, кроме жесткого дыхания и единичных сухих хрипов на вдохе. У ряда пациентов при аускультации патологических изменений выявлено не было.

Пневмоцистоз в виде моноинфекции был диагностирован у 28 (25,45 %) детей, но чаще выявлялся как микстинфекция у 82 (74,55%) детей. Наиболее часто пневмоцистоз сочетался с микоплазменной инфекцией у 54 (49,1 %) пациентов. Гораздо реже – с хламидийной (6 детей). У 25 (22,7%) детей с пневмоцистозом были диагностированы активные формы герпесвирусных инфекций (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6), у 13 (11,8%) детей – глистно-паразитарные инвазии (7 детей с аскаридозом, 4 – с лямблиозом, 2 – с токсокарозом); сочетание с коклюшем мы установили у 12 (10,9%) детей. У 26 (23,6%) детей с пневмоцистозом были выявлены маркеры более чем двух инфекционных заболеваний.

У большей части детей с монопневмоцистной инфекцией – у 17 (60,7%) – была выявлена аллергическая патология: у 15 детей – органов респираторного тракта, у 2 – пищевая аллергия. Всего в результате проведенного обследования у 53 (48,18%) пациентов с пневмоцистозом (как моно-, так и микстинфекции) были выявлены различные аллергические заболевания. При этом на момент обращения к врачу-инфекционисту диагноз бронхиальной астмы был установлен аллергологом только у 14 детей. Это говорит о недооценке родителями и лечащими врачами роли аллергического воспаления в развитии затяжного кашля у детей. Необходим комплексный подход к обследованию и терапии этой группы пациентов.

Таким образом, пневмоцистоз хотя и был выявлен у 110 (21,4 %) из 514 ВИЧ-негативных детей с затяжным кашлем, но в виде монопричины ларинготрахеитов встречался всего у 11 (2,14%) детей. В остальных случаях пневмоцистная инфекция сочеталась с аллергической патологией, другими инфекционными агентами (респираторный микоплазмоз, герпесвирусные инфекции).

Маркеры хронических герпесвирусных инфекций (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6) были выявлены у 217 (42,2%) детей с затяжным кашлем. Большинство

из этих пациентов наблюдались оториноларингологами по поводу хронической инфекции ЛОР-органов (тонзиллит, аденоидит), приводящей к формированию синдрома постназального затекания. В клинической картине были характерны полилимфоаденопатия, гепатолиенальный синдром, симптомы хронической ЛОР-инфекции (гранулярный фарингит, гипертрофия небных миндалин, аденоиды), длительный субфебрилитет (у половины детей). В аускультативной картине преобладали проводные хрипы.

Коклюшная и паракоклюшная инфекции были выявлены у 77 (14,9%) детей. В том числе у 40 пациентов была диагностирована моноинфекция, а у 37 — одновременно определялись маркеры других инфекций (микоплазменной, пневмоцистной и герпесвирусной). Кашель у таких детей носил приступообразный характер и был выражен в ночные часы. Такой низкий процент выявления коклюшной и паракоклюшной инфекций у детей с затяжным кашлем в наших наблюдениях связан с особенностями контингента. Большинство обратившихся больных были неоднократно осмотрены участковыми врачами-педиатрами и обследованы в условиях районной поликлиники. Поэтому пациенты с коклюшной инфекцией преимущественно были выявлены на более ранних этапах наблюдения.

У 77 (14,9%) обследованных детей были диагностированы глистно-паразитарные инвазии — аскаридоз, лямблиоз и токсокароз. У этой группы пациентов чаще отмечались явления атопического дерматита. У детей с нематодозами кашель имел прогрессирующее течение и носил преимущественно ночной характер.

Наиболее редко из инфекционных причин затяжного кашля встречался респираторный хламидиоз — у 32 (6,25%) детей.

Таким образом, у детей с затяжным кашлем после перенесенного острого респираторного заболевания основными этиологическими факторами воспалительного процесса в органах респираторного тракта были:

- респираторный микоплазмоз;
- хронические герпесвирусные инфекции;
- пневмоцистоз;
- коклюш и паракоклюш;
- глистно-паразитарные инвазии;
- респираторный хламидиоз.

Маркеры инфекций, длительное персистирование которых в организме человека ведет к вторичным изменениям иммунной системы (микоплазменная, пневмоцистная, хламидийная и герпесвирусная) были выявлены в общей сложности у 311 (60,5%) детей с затяжным кашлем после перенесенного острого респираторного заболевания. Характерно сочетание нескольких инфекционных агентов у одного больного. Наиболее часто встречались сочетания инфекций герпесвирусной и микоплазменной,

микоплазменной и коклюша, микоплазменной и пневмоцистной, герпесвирусной и микоплазменной, глистно-паразитарной инвазии и другие варианты в меньшем количестве.

На основании результатов обследования 514 детей в течение 7 лет наблюдения нами был разработан алгоритм обследования детей с затяжным кашлевым синдромом (рис.3). Обследование детей должно проводиться в несколько этапов с подключением медицинских учреждений, специалистов и методов исследования различного уровня.

I этап. Проводится в условиях районной поликлиники и включает сбор анамнеза, физикальный осмотр пациента и рутинные лабораторные и инструментальные исследования. Задачи диагностического поиска, решаемые на данном этапе, включают:

- выявление субфебрилитета, симптомов длительной интоксикации. Для определения типа температурной кривой необходимо измерение температуры тела пациента в двух точках (на коже и слизистых) каждые 3 ч в течение дня и через 30 мин после засыпания (только на коже) в течение 3 сут;
- определение уровня поражения органов респираторного тракта: верхние или нижние дыхательные пути. Обязательный осмотр ЛОР-органов;
- исключение туберкулеза (анализ результатов туберкулинодиагностики (проба Манту) и иммунодиагностики (Диаскин-тест), консультация фтизиатра);
- выявление симптомов заболеваний других органов и систем, при которых возможно появление кашля:
- болезни желудочно-кишечного тракта;
- аллергические заболевания;
- заболевания ЦНС;
- обязательное проведение рентгенографии органов грудной клетки в двух проекциях для исключения пороков развития и инородных тел.

II этап. Проводится в условиях клинко-диагностического центра. Задачей диагностического поиска является этиологическая расшифровка воспалительного процесса, в том числе:

- комплексное обследование на наличие маркеров *Pneumocystis carinii/jirovecihominis*, *M.pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*, ВПГ-1,2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, в том числе обнаружение возбудителей в биологическом материале — кровь и слюна;
- определение уровня суммарных антител к *B. pertussis*, *B. parapertussis*. На поздних сроках заболевания исследование материала от больного на обнаружение возбудителя коклюша и паракоклюша является малоинформативным;
- комплексное обследование на наличие глистно-паразитарных инвазий (аскаридоза, токсокароза, лямблиоза);
- обследование на аллергические заболевания.

III этап. Проводится в условиях клиничко-диагностического центра с использованием высокотехнологичных методов обследования больного:

- консультации специалистов: оториноларинголога, аллерголога, гастроэнтеролога, невропатолога;
- фиброэзофагогастроскопия;
- при обнаружении маркеров пневмоцистной инфекции — исследование сыворотки крови больных на наличие антител к ВИЧ, уровня общих иммуноглобулинов А, М, G, Е (для исключения первичных и вторичных иммунодефицитных состояний).

Несмотря на определенные клинические особенности протекания затяжного кашля различной инфекционной этиологии, окончательный диагноз может быть установлен только после получения данных комплексного обследования. Антибактериальная и противопаразитарная терапия должна назначаться у этой группы пациентов только в соответствии с установленной этиологией патологического процесса.

При подборе комплексного лечения детей с затяжным кашлем после этиологической верификации диагноза мы придерживались классических принципов назначения симптоматической, патогенетической и этиотропной терапии (рис. 4). Так как у обследованной группы пациентов ведущим длительным симптомом был кашель, то к моменту обращения большинство из них уже получали какие-либо противокашлевые средства. Чаще всего это были ненаркотические проти-

вокашлевые препараты центрального действия и отхаркивающие препараты растительного происхождения с недостаточным эффектом, что и послужило поводом для обращения на консультативный прием.

Всем обследованным нами пациентам в составе комплексной терапии были назначены средства, влияющие на кашлевой рефлекс. Подбор препаратов осуществлялся индивидуально в каждом конкретном случае, с учетом характера кашля и сопутствующей патологии. Так, противокашлевые ненаркотические препараты центрального действия (бутамират, окселадин) рекомендуются пациентам с подтвержденной коклюшной и паракоклюшной инфекцией, муколитики прямого действия, мукорегуляторы (карбоксицистеин) и противокашлевые препараты периферического действия (отхаркивающие средства) — больным с хронической ЛОР-патологией, синдромом постназального затекания. При назначении муколитической терапии детям с малопродуктивным кашлем при явлениях ларинготрахеита отдают предпочтение формам препаратов для ингаляционного введения через компрессорный небулайзер.

Назначение этиотропной терапии, к которой относятся антибактериальные препараты, противовирусные средства и антипаразитарные, проводилось детям только после этиологической расшифровки диагноза. Однако на момент обращения около 1/5 детей с затяжным кашлем, находившихся под на-

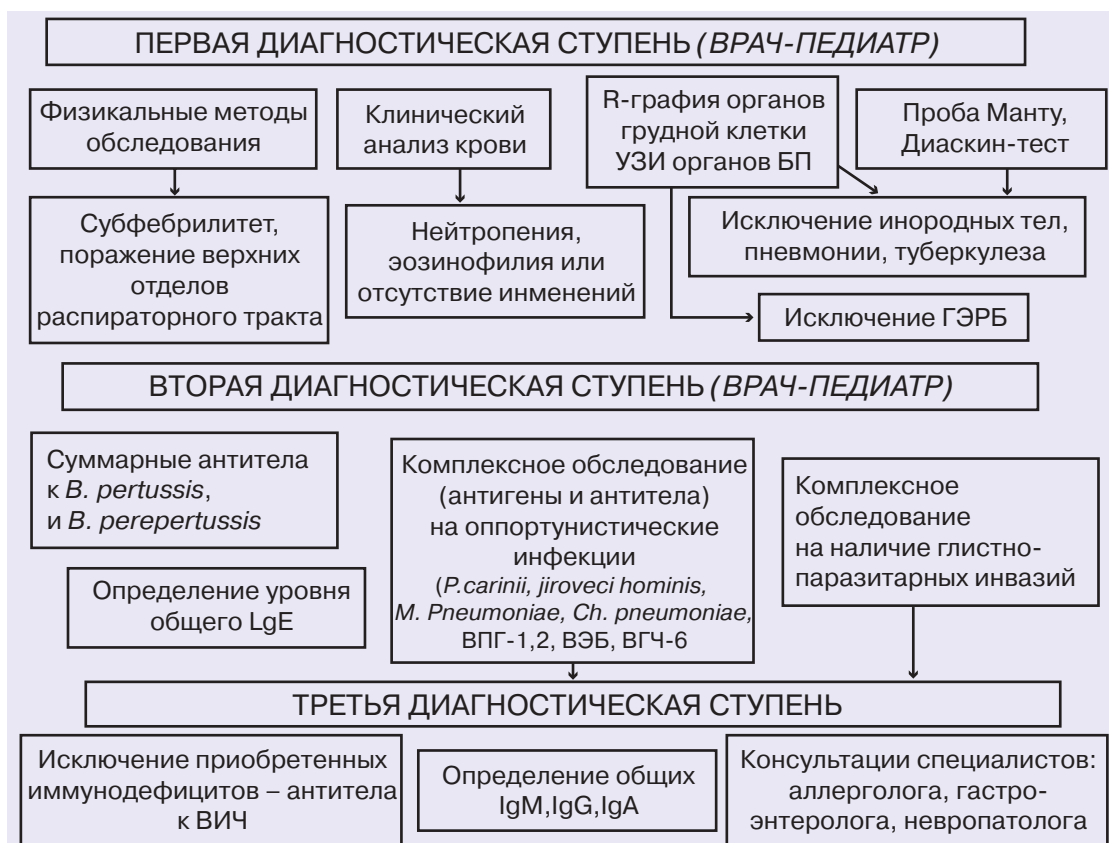


Рис. 3. Алгоритм обследования детей с затяжным кашлем.

БП — брюшная полость; ГЭРБ — гастрофарингеальная рефлюксная болезнь.



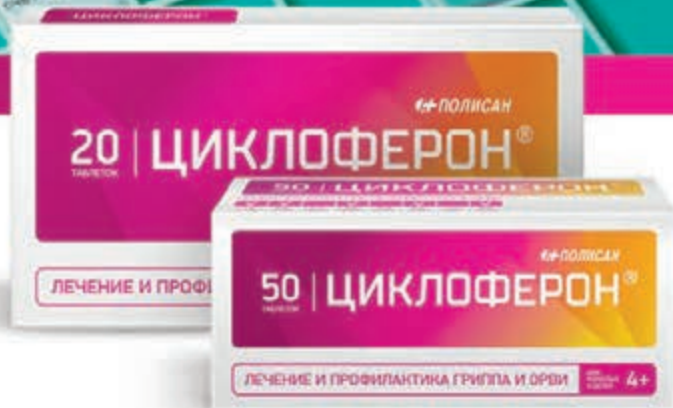
УМНОЕ ЛЕКАРСТВО
для лечения и профилактики
ГРИППА и ОРВИ

ЦИКЛОФЕРОН®

- ✓ обладает прямым противовирусным действием
- ✓ снижает заболеваемость гриппом и ОРВИ в 2,9 раза*
- ✓ сохраняет лечебный эффект даже при частом применении**
- ✓ снижает риск развития осложнений при гриппе и ОРВИ в 9 раз***

4+

разрешен взрослым
и детям с 4 лет



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./ФАКС: +7 (812) 710-82-25

Интеллект на защите
здоровья
polysan

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 150 мг, N 10, 20, 50. P N001049/02 от 12.12.2007.

* Романцов М.Г., Сельнова Е.П., Гаращенко М.В., Семененко Т.А., Шульдяков А.А., Кондратьева Е.И., Тютеева Е.Ю., Коваленко А.Л. Повышение естественной резистентности детей с целью профилактики гриппа и ОРВИ (результаты многоцентровых рандомизированных исследований) // Антибиотики и химиотерапия, 2009, 54; 9 – 10.

** Л.А. Харитонов, О.Е. Есрафилова, М.Г. Романцов "Коррекция иммунного дисбаланса часто болеющих детей повторными респираторными инфекциями" - Антибиотики и Химиотерапия, 2013, 58; 11-12

*** Доказано клинически (Исаков В.А., Романцов М.Г. и соавт. Эффективность Циклоферона в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ. РМЖ 11, 2011).

шим наблюдением, получали антибактериальную терапию без эффекта или с частичным эффектом. Наиболее часто это были защищенные пенициллины и препараты группы макролидов, реже — цефалоспоринового ряда.

Всем детям с подтвержденной микоплазменной инфекцией (226 детей: 131 мальчик и 95 девочек) была назначена антибактериальная терапия. Препаратами выбора служили кларитромицин, джозамицин, азитромицин в возрастных дозировках, курсом от 10 до 14 дней в сочетании с иммуностропной терапией препаратами рекомбинантных интерферонов и быстрых индукторов интерферона [3–5, 15]. Таким образом, курсы кларитромицина в дозе 15 мг/кг в сутки в течение 10–14 дней получили 112 детей, вильпрафен в дозе 40–50 мг/кг в сутки в течение 10–14 дней — 96 детей и азитромицин в дозе 10 мг/кг в сутки в течение 5–7 дней — 18 детей.

При установлении диагноза пневмоцистоза применялись препараты метронидазольной группы (метронидазол, тинедазол) и сульфаниламидные лекарственные средства (бисептол, бактрим). В качестве стартовой терапии сульфаниламидные препараты назначались в дозе 30 мг/кг в сутки по триметоприму. При сочетании пневмоцистной инфекции с глистно-паразитарными инвазиями, а также в случаях, когда в анамнезе отмечались аллергические реакции на препараты сульфаниламидной группы, терапию пневмоцистоза начинали с метронидазола из расчета 15 мг на 1 кг массы тела в сутки. Курс терапии составлял от 14 до 21 дня.

Учитывая тот факт, что маркеры оппортунистических инфекций (микоплазменной, хламидийной, пневмоцистной и герпесвирусной), формирующих заболевание на фоне снижения иммунной реактивности организма, выявлены более чем у половины обследованных детей (у 60,5%), комплексная терапия должна включать не только этиотропный компонент, но и иммуномодулирующую составляющую. В проведенном нами исследовании у пациентов с диагностированной пневмоцистной инфекцией обязательно исключались первичные и вторичные иммунодефицитные состояния. Было проведено исследование сыворотки крови на антитела к ВИЧ, а также определение уровня IgA, IgM, IgG. По данным обследования выявлено снижение уровня сывороточного IgA менее чем в 2 раза у 7 детей. Исследование базового интерферонового статуса было проведено у 9 детей и включало определение уровня сывороточного интерферона, а также спонтанной и митогениндуцированной продукции α - и γ -интерферона. Среди обследованных на интерфероновый статус детей у 6 пациентов пневмоцистоз сочетался с герпесвирусной инфекцией и у 5 пациентов — с респираторным микоплазмозом.

При выборе иммуномодулирующей терапии у детей с затяжным кашлем мы учитывали: высокую частоту развития аллергических заболеваний у этих пациентов (32,4%), в том числе бронхиальной астмы, а также высокую частоту выявления маркеров инфекций, протекающих с изменением интерферонового статуса (микоплазменной — 43,9%, герпес-



Рис. 4. Принципы терапии детей с затяжным кашлем

вирусной — 42,2%, пневмоцистной—21,4%). Следовательно, в комплексную терапию детей с затяжным кашлем после перенесенного острого заболевания необходимо включать препараты, воздействующие на звенья врожденного и приобретенного иммунитета и имеющие противовирусный эффект. Кроме того, было необходимо, чтобы иммуномодулирующий препарат хорошо сочетался с антипаразитарной терапией при одновременном приеме. С учетом представленных выше данных в терапии больных с затяжным кашлем нами был использован рекомбинантный интерферон- $\alpha 2b$ ректально (у детей до 4 лет) и низкомолекулярный индуктор интерферона — циклоферон (у детей старше 4 лет).

Циклоферон (N-метилглюкоминакридонацетат) — является низкомолекулярным индуктором интерферона 1-го и 2-го типов, обладающим рядом важных фармакологических свойств (низкой токсичностью, отсутствием метаболического расщепления в печени, а также аллергенного, мутагенного, эмбриотоксического воздействия и кумулирования в организме) [16]. Циклоферон начинает индуцировать продукцию интерферона через 4–8 ч, пик достигается через 8 ч, постепенно снижаясь к 24 ч с момента приема препарата. Его интегральное действие на организм при ОРВИ обусловлено противовирусной активностью и иммуномодулирующим эффектом. Прямое противовирусное действие препарата нарушает репликацию вирусов, блокирует инкорпорацию вирусных ДНК и РНК в капсиды, увеличивает количество дефектных вирусных частиц, снижает вирус-индуцированный синтез белка в клетках. В результате биофармацевтических и клинических исследований установлено, что циклоферон обладает выраженной иммуномодулирующей активностью, воздействуя на иммунный статус организма, нормализуя выработку интерферона как при иммунодефицитных, так и при аутоиммунных состояниях. Именно поэтому препарат включен в стандарт лечения состояний, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицита. Его иммунорегуляторные свойства опосредуются через активацию γ -интерферона. При повышении его выработки циклоферон активирует клеточный и гуморальный иммунный ответ (Th1/Th2) [17].

Таблица 3. Этиологическая структура затяжного кашля у детей, получивших иммунокорректирующую терапию

Этиология	Количество детей	
	абс.	%
Микоплазменная инфекция	108	34,7
Пневмоцистная инфекция	28	9
Герпесвирусная инфекция	30	9,6
Хламидийная инфекция	12	3,8
Микст-инфекции	133	42,9
Всего	311	100

На большом количестве клинических наблюдений В.П. Дринеvским и соавт. (2008) была показана высокая эффективность циклоферона в комплексной терапии оппортунистических инфекций органов респираторного тракта [15]. Кроме того, опыт безопасного применения циклоферона у детей и взрослых с бронхиальной астмой [18–20] крайне важен в связи с выявленной нами высокой частотой сочетания пневмоцистоза с аллергическими заболеваниями органов респираторного тракта у детей.

Учитывая вышеизложенное, мы применили в комплексной терапии 311 детей с затяжным кашлем, у которых были выявлены маркеры активных оппортунистических инфекций, препараты, влияющие на систему интерферонов. Этиологическая структура затяжного кашля у детей, получивших иммунокорректирующую терапию, представлена в табл. 3. Нами использовались препараты рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ ректально в дозах 125 000 МЕ или 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 10 дней, затем по 125 000 МЕ или 150 000 МЕ 1 раз в день через день еще 10 свечей у 271 ребенка в возрасте до 4 лет. Циклоферон был применен у детей старше 4 лет в таблетках (1 таблетка — 150 мг) в возрастной дозе (1–2–3 таблетки) по схеме 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 дни.

Одновременно всем детям с пневмоцистной инфекцией проводился курс антипаразитарной терапии. Курс антибактериальной терапии детям с микоплазменной и хламидийной инфекциями подключали только в случае обнаружения маркеров активной инфекции (IgA и/или антигенов в крови методом полимеразной или непрямой реакцией иммунофлюоресценции). Детям с герпесвирусной инфекцией дополнительная терапия не назначалась.

В ходе терапии родители 5 детей предъявляли жалобы на беспокойство детей, связанное с применением свечей, содержащих масло какао. Все дети, получавшие циклоферон, отмечали хорошую переносимость препарата. Обострений аллергических заболеваний не наблюдалось.

На фоне комплексного лечения у всех детей был отмечен положительный клинический эффект в виде нормализации субфебрильной терапии и купирования/уменьшения кашля. У 12 пациентов с пневмоцистной инфекцией (4 ребенка до 4 лет и 8 детей

старше 4 лет) кашель сохранялся после окончания терапии. У данной группы детей имели место сопутствующие аллергические заболевания, и они были направлены на консультацию к аллергологу для подбора дальнейшей терапии.

Выводы

Длительный кашель после перенесенного острого респираторного заболевания чаще развивается у мальчиков (61,8%) старше 4 лет. Причиной подобного состояния чаще всего — в 62,8% случаев — является сочетание инфекционных и неинфекционных факторов. Среди соматической патологии лидируют аллергические заболевания органов респираторного тракта.

В этиологической структуре инфекционных причин затяжного кашля у детей наиболее значимы ми-

коплазменная инфекция (43,9%), герпесвирусная инфекция (42,2%) и пневмоцистная инфекция (21,4%).

Комплексное амбулаторное обследование детей с затяжным кашлем после перенесенного острого респираторного заболевания должно проводиться в несколько этапов с подключением медицинских учреждений, специалистов и методов исследования различного уровня. Несмотря на определенные клинические особенности протекания затяжного кашля различной инфекционной этиологии, окончательный диагноз может быть установлен только после получения данных комплексного обследования.

Учитывая ведущую роль оппортунистических инфекций (60,5%) в сочетании с аллергическими заболеваниями (32,4%) в формировании затяжного кашля у детей необходимо включать в комплексную терапию этой группы пациентов препарат Циклоферон®.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. М: ПедиатрЪ 2012; 479. (Tatochenko V.K. Diseases of the respiratory system in children. Moscow: Pediatr, 2012; 479.)
2. Зайцева О.В. Кашель у детей: дифференциальный диагноз. Рациональный выбор терапии. Руководство для врачей, М 2008; 57. (Zajceva O.V. Cough in children: the differential diagnosis. Rational choice of therapy. A guide for physicians. M 2008; 57.)
3. Заплатников А.Л., Короид Н.В., Глухарева Н.С. Микоплазменная инфекция в респираторной патологии у детей. Атмосфера. Пульмонолог и аллерголог 2011; 3: 42: 1–5. (Zaplatnikov A.L., Koroid N.V., Gluhareva N.S. Mycoplasma infection in respiratory pathology in children. Atmosfera. Pul'monol i allergol 2011; 3: 42: 1–5.)
4. Хаддисова М.К. Клинико-лабораторные особенности, вопросы терапии микоплазменной инфекции у детей с респираторной патологией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2013; 25. (Haddisova M.K. Clinical and laboratory features, the issues of treatment of Mycoplasma infection in children with respiratory pathology. Avtoref. dis. ... kand. med.nauk. M 2013; 25.)
5. Василевский И.В. Современные подходы к лечению хламидийно-микоплазменной инфекции у детей. Медицинские новости 2008; 2: 10–16. (Vasilevskij I.V. Modern approaches to the treatment of Chlamidia-Mycoplasma infection in children. Medicinskie novosti 2008; 2: 10–16.)
6. Каражас Н.В. Пневмоцистоз. Современное состояние проблемы. Альманах клинической медицины 2010; 23: 49–55. (Karazhas N.V. Pneumocystosis. Current state of the problem. Al'manah klinicheskoy mediciny 2010; 23: 49–55.)
7. Кунакбаева А.Ф., Каражас Н.В., Зигангирова Н.А. и др. Выявление ДНК Pneumocystiscarinii в пробах воздуха и смывах с медицинского оборудования в больничных стационарах. ЖМЭИ 2006; 7: 100–103. (Kunakbaeva A.F., Karazhas N.V., Zigangirova N.A. et al. Identify DNA Pneumocystiscarinii in air samples and swabs from the medical equipment in a hospital inpatient. ZhMJel 2006; 7: 100–103.)
8. Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Корниенко М.Н. и др. Пневмоцистоз — актуальная иммунодефицит-ассоциированная инфекция. Методические рекомендации. М., 2009; 76. (Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kornienko M.N. et al. Pneumocystosis is a priority immunodeficiency-associated infection. Recommendation. Moscow, 2009; 76.)
9. Hughes W.T. Pneumocystis carinii vs. Pneumocystis jirovecii: Another Misnomer. Emerg Infect Dis 2003; 9: 2: 276–277.
10. Alli O.A., Ogbolu D.O., Ademola O. et al. Molecular Detection of Pneumocystis Jirovecii in Patients with Respiratory Tract Infections. N Am J Med Sci 2012; 4: 10: 479–485.
11. Сафонова А.П., Шипулина О.Ю., Шахгильдян В.И. и др. Молекулярная диагностика пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных с легочной патологией. Эпидемиология и инфекционные болезни 2008; 3: 58–60. (Safonova A.P., Shipulina O.Yu., Shahgil'djan V.I. et al. Molecular diagnosis of Pneumocystis pneumonia in HIV infected patients with pulmonary pathology. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni 2008; 3: 58–60.)
12. Ермак Т.Н., Самитова Э.Р., Токмалаев А.К. и др. Пневмоцистная пневмония, туберкулез легких, их сочетание у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни 2008; 3: 34–38. (Ermak T.N., Samitova E.R., Tokmalaev A.K. et al. Pneumocystis pneumonia, tuberculosis, their combination in patients with HIV infection. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni 2008; 3: 34–38.)
13. Desmet S., Van Wijngaerden E., Maertens J. Serum (1-3)-beta-D-glucan as a tool for diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection or hematological malignancy. J Clin Microbiol 2009; 47: 12: 3871–3874.
14. Савицкая Н.А. Диагностика и характеристика оппортунистических инфекций у часто болеющих детей при острых респираторных заболеваниях в периоде ремиссии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2007; 23. (Savickaja N.A. Diagnosis and characterization of opportunistic infections in frequently ill children with acute respiratory diseases in remission. Avtoref. dis. ... kand. med.nauk. M 2007; 23.)
15. Дринеvский В.П., Милькин К.К., Орлов А.В. и соавт. Циклоферон в терапии респираторной микоплазма пневмонии инфекции у детей с отягощенным преморбидным фоном. Детские инфекции 2008; 2: 54–58. (Drinevskij V.P., Mil'kint K.K., Orlov A.V. Cycloferon in the therapy of respiratory Mycoplasma pneumoniae infection in children with compromised premorbid background. Detskie infekcii 2008; 2: 54–58.)
16. Татауришников Н.С., Сениашвили Р.И. Современные подходы к использованию иммуномодуляторов в аллергологической практике. М: Тактик-Студио, 2012; 39. (Tataurishnikov N.S., Seniasvili R.I. Modern approaches to the use of immunomodulators in allergological practice. M: Taktik-Studio, 2012; 39.)

- shhikov N.S., Sepiashvili R.I. Modern approaches to the use of immunomodulators in allergic practice. Moscow: Taktik-Studio, 2012; 39.)
17. Применение циклоферона при социально значимых заболеваниях у детей и подростков. Новейший справочник практикующего врача-педиатра. Под ред. М.Г. Романцова. Л.Г. Горячевой, А.А. Шульдякова. Санкт-Петербург: 2010; 165. (The use of Cycloferon in socially significant diseases in children and adolescents. Latest guide practicing pediatrician. M.G. Romancov, L.G. Gorjacheva, A.A. Shul'djakov (eds). Sankt-Peterburg, 2010; 165.)
 18. Архипов Г., Исаков В. Применение циклоферона в лечении детей с бронхиальной астмой. Врач 2002; 6: 42–44. (Arhipov G., Isakov V. The use of Cycloferon in the treatment of children with bronchial asthma. Vrach 2002; 6: 42–44.)
 19. Ботвиньева В.В., Романцов М.Г. Влияние циклоферона на индукцию гамма-интерферона у больных с бронхиальной астмой. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии 2003; 4: 182–183. (Botvin'eva V.V., Romancov M.G. Influence of Cycloferon on the induction of gamma-interferon in patients with bronchial asthma. Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii 2003; 4: 182–183.)
 20. Дюсембаева Н.К. Анализ эффективности применения циклоферона в терапии больных бронхиальной астмой средней степени тяжести. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. 2006; 4: 106–110. (Djusembaeva N.K. The analysis of efficiency of application of Cycloferon in the therapy of patients with bronchial asthma of moderate severity. Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii 2006; 4: 106–110.)

Поступила 02.12.15

Выдающийся педиатр Альберт Вазгенович Папаян (посвящается 80-летию со дня рождения)

В. В. Леванович, Н. Д. Савенкова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Outstanding pediatrician Albert Vazgenovich Papayan (on the occasion of the 80th anniversary of his birth)

V.V. Levanovich, N.D. Savenkova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

Альберт Вазгенович Папаян (1936–2002) — доктор медицинских наук, профессор, выдающийся педиатр, известный ученый, академик РАЕН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской педиатрии с курсом нефрологии ФУВ (1974–2002), декан иностранных студентов и проректор по международным связям Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии.

После окончания Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ) с 1960 по 1963 гг. А.В. Папаян работал врачом-педиатром и преподавателем медицинского училища в Сыктывкаре (Коми АССР). С 1963 по 1966 гг. Альберт Вазгенович обучался в аспирантуре на кафедре госпитальной педиатрии ЛПМИ, возглавляемой лауреатом Ленинской премии, заслуженным деятелем науки РСФСР, академиком АМН СССР Александром Федоровичем Туром.

В 1966–1967 гг. А.В. Папаян работал младшим научным сотрудником в Ленинградском НИИ гематологии и переливания крови; в 1967 г. был избран ассистентом, в 1969 г. — доцентом, с 1974 по 2002 гг. был заведующим кафедрой факультетской педиатрии ЛПМИ (в дальнейшем СПбГПМА). Под руководством проф. А.В. Папаяна кафедра факультетской педиатрии приобрела статус одной из ведущих в стране педиатрических кафедр обучения студентов и преподавателей ФПК, первичной специализации и усовершенствования педиатров по нефрологии. Проф. А.В. Папаян возглавлял работу деканата иностранных студентов (1969–1985), факультета повышения квалификации преподавателей (1986–1992), являлся проректором по международным связям (1999–2002).

© Леванович В.В., Савенкова Н.Д., 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:121–125

Адрес для корреспонденции: Леванович Владимир Викторович: д.м.н., проф., ректор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав.каф. факультетской педиатрии того же учреждения

194100 С.-Петербург, ул. Литовская, д.2.



Альберт Вазгенович Папаян (04.02.1936–10.08.2002).

Под руководством проф. А.В. Папаяна научные исследования по актуальным проблемам нефрологии, гематологии, пульмонологии, иммуногенетики осуществлялись в стенах ЛПМИ и СПбГПМА (1974–2002) в плодотворном сотрудничестве с ведущими лабораториями: физиологии почки и водно-солевого обмена (рук. — акад. РАН Ю.В. Наточин) Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; свертывания крови (рук. — проф. З.Д. Федорова) и иммуногенетики (рук. — проф. Л.Д. Серова) Российского НИИ гематологии и трансфузиологии; клинической иммунологии (рук. — проф. С.И. Рябов) и морфологии (рук. — проф. А.В. Смирнов) НИИ нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова;

молекулярной генетики человека СПбГПМА и лабораторией молекулярной генетики (рук. — проф. Е.И. Шварц) Петербургского института ядерной физики РАН [1–4].

Научное направление по изучению системы гемостаза при заболеваниях почек, сформированное в стенах ЛПМИ, связано с именем проф. А.В. Папаяна. Профессор А.В. Папаян был верным учеником и последователем научной педиатрической школы по гематологии акад. АМН СССР А.Ф. Тура, им было сформировано новое приоритетное научное направление по изучению системы гемостаза при заболеваниях почек у детей.

В 1966 г. А.В. Папаян успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Изучение свертывающей и антисвертывающей системы крови у здоровых детей и при некоторых заболеваниях системы крови», выполненную под руководством акад. А.Ф. Тура и к.б.н. М.А. Котовщиковой, за диссертацию Президиум АМН СССР присудил ему премию АМН СССР имени академика М.С. Маслова.

В 1974 г. А.В. Папаян успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Внутрисосудистое свертывание в патогенезе заболеваний почек у детей», выполненную при научном консультировании акад. А.Ф. Тура, проф. З.Д. Федоровой, проф. А.В. Цинзерлинга. Результаты диссертационной работы расширили представление о патогенезе диссеминированного внутрисосудистого свертывания в эксперименте и клинике, с новых научных позиций представили патогенез гломерулонефритов и острой почечной недостаточности, обосновали антикоагулянтную, антиагрегантную, фибринолитическую терапию. Фундаментальное исследование А.В. Папаяна внесло существенный вклад в науку, определило приоритет нового научного направления, способствовало дальнейшему развитию отечественной педиатрической нефрологии.

Приоритетны результаты научных работ, выполненных под руководством проф. А.В. Папаяна (1974–2002), по исследованию роли сосудистотромбоцитарного, плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза при заболеваниях почек (гломерулонефрит, нефротический синдром, васкулит Шенлейна–Геноха, гемолитико-уремический синдром) у детей. Впервые в отечественной педиатрии были установлены дефицит антитромбина III в плазме и антитромбин III-урия у детей с нефротическим синдромом, отмечена корреляция с выраженной гипоальбуминемией и протеинурией. Была научно обоснована стратегия противотромботической терапии у детей с нефротическим синдромом. Существенное и научное, и практическое значение имеют результаты диссертационных исследований калликреин-кининовой, свертывающей и фибринолитической систем у детей с гломерулонефри-

том. Главы, опубликованные А.В. Папаяном в 5 монографиях, и 7 диссертаций, выполненных под его руководством, посвящены решению проблем нарушений системы гемостаза и терапии васкулита Шенлейна–Геноха.

Ранние работы А.В. Папаяна и Э.К. Цыбулькина (1979) показали, что в основе возникновения и развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания лежат морфофункциональные изменения сосудистого русла. Процесс этот стадийный, каждый этап характеризуется специфическим включением отдельных компонентов системы гемостаза: тромбоцитарного, коагуляционного, фибринолитического и антикоагулянтного. Была разработана классификация синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания у детей (1982).

Проблема острых токсикозов у детей раннего возраста. Были продолжены исследования по патогенезу токсикозов у детей раннего возраста, преемственно связанные с проблемами, изучавшимися педиатрической школой акад. М.С. Маслова. Итогом явились монография «Острые токсикозы у детей раннего возраста», написанная в соавторстве с Э.К. Цыбулькиным (1979), переработанная и переизданная в 1984 г., методические рекомендации кафедры (1981). Монография «Острые токсикозы у детей раннего возраста» переведена на болгарский язык (1981).

Важным научным направлением школы проф. А.В. Папаяна, проф. Л.Д. Серовой являлось изучение **иммуногенетических аспектов заболеваний почек у детей**. Результаты 5 диссертационных исследований позволили предположить наличие генетической предрасположенности и участие системы HLA в формировании клинко-морфологического полиморфизма гломерулонефритов, нефротического синдрома с атопией.

Одним из научных направлений было изучение **возрастных особенностей функции почек**. Под руководством педиатра, акад. РАЕН А.В. Папаяна и физиолога, акад. РАН Ю.В. Наточина в 1974–2002 гг. проводились исследования функции почек, водно-солевого обмена, влияния диуретиков на почки у детей. В серии диссертационных работ впервые показаны возрастные особенности экскреции натрия, калия, кальция, магния, регуляции кислотно-основного состояния, особенности действия диуретиков различного механизма у здоровых детей и при заболеваниях почек. Впервые показаны особенности ионорегулирующей и осморегулирующей функций почек у детей с ночным энурезом. Проведено контролируемое исследование эффективности терапии десмопрессином ночного энуреза у детей (1997). Разработана и предложена классификация энуреза у детей (1998).

Приоритетным научным направлением школы А.В. Папаяна является **многоплановое изучение неф-**

ротического синдрома, первичного и вторичного гломерулонефрита у детей. В результате приоритетных диссертационных исследований (1984–1996) разработана и внедрена в практику классификация нефротического синдрома у детей (1995, 1996). По результатам контролируемого исследования доказано, что при терапии дебюта нефротического синдрома у детей курсом 3 мес рецидивы в течение года возникают достоверно чаще, чем при терапии в течение 2 мес (1996). Разработан новый клинический подход, предусматривающий рациональные схемы терапии дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего, гормонально зависимого нефротического синдрома и синдрома со стероидной токсичностью (1996–1997). Результаты исследования состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у детей с нефротическим синдромом, получающих глюкокортикоидную и цитостатическую терапию, обосновали показания к назначению терапии алкилирующими агентами (1985–1988). Подробно описан в литературе наследственный, врожденный и инфантильный нефротический синдром. Изучена выживаемость пациентов (5–20 лет) с этим заболеванием, первичным и вторичным гломерулонефритом (1996). Выявлены особенности субпопуляционного состава лимфоидного инфильтрата ткани почек у детей с IgA-, IgM-нефропатией, мезангиопролиферативным гломерулонефритом (1998).

Проблема диагностики и лечения инфекции мочевой системы, обструктивной уropатии и нефропатии у детей. В диссертационных работах, выполненных под руководством проф. А.В. Папаяна, монографиях решены актуальные вопросы этиологии и лечения пиелонефрита, обструктивной уropатии и обструктивной нефропатии. Разработана и предложена для практического применения классификация органических и функциональных обструкций, обструктивных нефропатий в детском возрасте (1999).

Новое научное направление по **исследованию молекулярно-генетических нарушений и механизмов артериальных и венозных тромбозов** получило развитие на кафедре факультетской педиатрии СПбГПМА, в лаборатории свертывания крови Российского НИИ гематологии и трансфузиологии (проф. Л.П. Папаян) и в лаборатории молекулярной генетики СПбГПМА и Петербургского института ядерной физики РАН (проф. Е.И. Шварц).

Одним из важных научных направлений педиатрической школы А.В. Папаяна является разработка **проблемы острой почечной недостаточности у детей.** Можно без преувеличения сказать, что успехи в изучении гемолитико-уремического синдрома, острой почечной недостаточности у детей связаны с новаторскими работами А.В. Папаяна (1969–1995). В классификации острой почечной недостаточности показано, что для детей

различных возрастных групп характерна своя этиологическая структура. В результате научных исследований была доказана роль внутрисосудистого свертывания в патогенезе гемолитико-уремического синдрома [1, 2]. В.В. Левановичем, А.В. Папаяном (1981) обоснована стратегия ранней диализной терапии гемолитико-уремического синдрома у детей. Впервые в стране в диссертационной работе Е.А. Панкова (1995), выполненной под руководством А.В. Папаяна, получены данные о функциональном состоянии почек в ближайшем и отдаленном катамнезе больных гемолитико-уремическим синдромом [1, 2].

Вопросы истории педиатрии и организации практического здравоохранения были вынесены на обсуждение в диссертациях, выполненных и защищенных в стенах ЛПМИ.

В 1974 г. проф. А.В. Папаян был назначен главным внештатным детским нефрологом Ленинграда, впоследствии Санкт-Петербурга (1974–2002). Проф. А.В. Папаяном много сил и энергии отдано организации специализированной педиатрической нефрологической службы Санкт-Петербурга и становлению детской нефрологии в России. Были разработаны положения и организационная схема, предусматривающая этапность и преемственность всех звеньев медицинской помощи: поликлиника – круглосуточный и дневной стационар – санаторий – отделение гемодиализа; была открыта специализированная нефрологическая клиника в ЛПМИ (1974), дневной (однодневный) нефрологический стационар (1987), определены функциональные обязанности педиатров-нефрологов всех звеньев и часовая нагрузка районных нефрологов. Была введена единая система годовых отчетов работы стационара, поликлиники, санатория по классификации ВОЗ; разработаны программы и технологии аккредитации всех звеньев детской нефрологической службы (1995); организовано обучение педиатров по нефрологии (первичная специализация и усовершенствование по нефрологии), занятия городской школы педиатра-нефролога на базе кафедры СПбГПМА, обучение в клинической ординатуре по нефрологии (1997).

Проведенные научные исследования по **пульмонологии детского возраста** преемственно продолжали научное направление акад. М.С. Маслова, проф. М.Г. Чухловиной. Результаты исследования особенностей этиологии, иммунных звеньев патогенеза, клинических проявлений, лечения острой внебольничной пневмонии и бронхиальной астмы у детей представлены в 9 диссертационных работах, выполненных под руководством А.В. Папаяна.

Педиатрия для А.В. Папаяна стала делом жизни, которому были отданы лучшие силы ума и души. Светлый образ учителя, ученого, врача и замечательного человека А.В. Папаяна воссоздают воспоминания о нем учеников и коллег.

Выдающийся физиолог, акад. РАН Ю.В. Наточин писал о профессоре А.В. Папаяне (2006): «Он оставил нам труды по педиатрии, нефрологии, гематологии. Судьба подарила ему дар клинициста в сочетании с истинным интересом, искренним уважением и благоговением перед высокой миссией науки, необходимостью осуществления во благо пациентов и студентов тесной связи фундаментальной науки и клинической практики. Особую радость Альберту Вазгеновичу доставляли успехи клинко-физиологических исследований, которые завершались не только проникновением в механизмы заболевания, но и появлением нового и эффективного способа лечения» [1].

Ректор СПбГПМУ Владимир Викторович Леванович в своей речи (2006) воссоздал яркий образ: «Мой друг и учитель Альберт Вазгенович Папаян обладал божественным даром врачевания, культурой научных исследований и внутренним магнетизмом, привлекавших к нему соратников, учеников и друзей. В Альберте Вазгеновиче горел неугасимый огонь памяти о своих учителях, он по-отечески заботился о своих учениках, бескорыстно оказывая им помощь и поддержку» [1].

Нам выпала честь быть среди учеников и последователей школы выдающегося ученого: «Педиатрическая школа проф. А.В. Папаяна не просто профессиональна, но и школа жизни. Много молодых сердец, вступающих в профессиональную жизнь врача и ученого, обогрел его педагогический талант. Ученики признательны и благодарны учителю за щедро переданные научные знания и врачебный опыт, неоценимую помощь в работе, отеческое отношение. Он учил нас милосердию, одаривал кладью мудрости. Светлая память о прекрасном человеке, дорогим учителям навсегда останется в наших сердцах» [3, 4].

Проф. А.В. Папаяном создана и плодотворно работает петербургская педиатрическая нефрологическая школа, которая получила всеобщее признание. Под его руководством подготовлены и защищены 62 кандидатские диссертации, при научном консультировании — 1 докторская диссертация. В 14 монографиях, главах в 14 руководствах, более чем в 360 публикациях отражены итоги напряженной и плодотворной профессиональной деятельности проф. А.В. Папаяна.

Наиболее известные книги проф. А.В. Папаяна:

- Папаян А.В., Цыбульский Э.К. Острые токсикозы в детском возрасте. 1979; 224. Переиздано в 1984 г., переведено на болгарский язык в 1981 г.
- Папаян А.В., Шабалов Н.П. Геморрагические диатезы у детей. Л.: Медицина, 1982; 288.
- Наумова В.И., Папаян А.В. Почечная недостаточность у детей. Л.: Медицина, 1991; 288.
- Маркова И.В., Неженцев М.В., Папаян А.В. Лечение заболеваний почек у детей. СПб.: Сотис, 1994; 400.

- Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. А.В. Папаяна. СПб.: Сотис, 1997; 718. Переиздано и дополнено. Под ред. А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой. СПб.: Левша, 2008; 600.
- Папаян А.В. Энурез у детей. СПб.: Фолиант, 1998; 88.
- Савенкова Н.Д., Папаян А.В. Нефротический синдром в практике педиатра. Эскулап, 1999; 256.
- Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей. СПб.: Питер, 2001; 384.
- Папаян А.В., Стяжкина И.С. Неонатальная нефрология. СПб.: Питер, 2002; 448.

Альберт Вазгенович Папаян являлся активным участником и организатором российских и международных конгрессов, конференций педиатров, гематологов, нефрологов, членом Международной ассоциации педиатров-нефрологов и Всемирной ассоциации нефрологов. А.В. Папаян, будучи организатором и президентом I Конгресса педиатров-нефрологов России (Санкт-Петербург, 1996), предложил учредить Ассоциацию педиатров-нефрологов России. В 1996 г. впервые в стране А.В. Папаяном была учреждена Ассоциация педиатров-нефрологов Северо-Запада России, проф. А.В. Папаян являлся ее президентом. После его смерти учениками и последователями, представителями 8 регионов страны была учреждена и работает Ассоциация педиатров-нефрологов им. проф. А.В. Папаяна (2003).

Альберт Вазгенович Папаян в течение многих лет вел большую научно-общественную работу как член Всероссийской проблемной комиссии по нефрологии, член проблемной комиссии «Болезни почек у детей» научного совета РАМН, член редколлегии БМЭ, журналов «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Нефрология», член президиума «Союза педиатров России», главный внештатный детский нефролог Ленинграда/Санкт-Петербурга, член специализированного ученого совета по защите докторских и кандидатских диссертаций в СПбГПМА. За заслуги в деле развития отечественной педиатрической науки, высшего профессионального образования, здравоохранения проф. А.В. Папаян удостоен звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», избран академиком РАЕН, награжден орденом Дружбы народов, серебряной медалью РАЕН «За развитие медицины и здравоохранения».

Заслуженный деятель науки РФ, проф. А.В. Папаян вошел в историю отечественной педиатрии как выдающийся ученый, сформировавший петербургскую педиатрическую нефрологическую школу, как педагог, воспитавший несколько поколений педиатров, как врач-педиатр, вернувший здоровье и радость жизни тысячам больных детей. Традиции научной педиатрической школы академика А.В. Папаяна бережно сохраняются и продолжают его многочисленными учениками и последователями.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. Материалы конференции педиатров-нефрологов, урологов Северо-Западного федерального округа, посвященной 70-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РФ Альберта Вазгеновича Папаяна. Санкт-Петербург, 2006; 80. (Materials of conference of pediatricians-nephrologists, urologists of the Severo-Zapadnogo-Federalnogo district devoted to the 70th anniversary of the honored worker of science of the Russian Federation Albert Vazgenovich Papayan. Sankt-Peterburg, 2006; 80.)
2. Леванович В.В., Савенкова Н.Д. Педиатрическая нефрологическая школа заслуженного деятеля науки РФ, академика РАЕН, профессора Альберта Вазгеновича Папаяна. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2008; 9–18. (Levanovich V.V., Savenkova N.D. Pediatric Nephrology School of Honored Worker of Science, Academician of RAEN, Professor Albert Vaznenovich Papayan. The management for doctors. S-Pb.: «Levsha. Sankt-Peterburg», 2008; 9–18.)
3. Леванович В.В., Савенкова Н.Д. Вклад заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Альберта Вазгеновича Папаяна в развитие отечественной педиатрии. Педиатр 2011;1: 5–14. (Levanovich V.V., Savenkova N.D. Contribution Honored Scientist of the Russian Federation, Professor Albert Vaznenovich Papayan in the development of domestic Pediatrics. Pediatr 2011; 1: 5–14.)
4. Савенкова Н.Д. Памяти учителя — заслуженного деятеля науки Российской Федерации Альберта Вазгеновича Папаяна. Нефрология 2011; 15: 1: 111–113. (Savenkova N.D. In memory of the teacher — the honored worker of science of the Russian Federation Albert Vazgenovich Papayan. Nefrologija 2011; 15: 1: 111–113.)

Поступила 17.08.15

Развитие приспособлений для кормления новорожденных: исторический экскурс

И.В. Зеленкин, И.Н. Скидан

Детская клиника «Фэнтези», Москва; ООО «Бибиколь РУС», Мытищи

Development of neonatal feeding devices: A historical excursus

I.V. Zelenkin, I.N. Skidan

Fantasy Children's Clinic, Moscow; Bibikol RUS Company, Mytishchi, Moscow Region

Статья содержит обзор доступной литературы по проблеме приспособлений для кормления детей в период новорожденности. Подробно рассматриваются вопросы дизайна и состава материалов для изготовления детских бутылочек, сосок-пустышек и сосок для детских бутылочек.

Ключевые слова: дети, период новорожденности, детская бутылочка, соска-пустышка, соска для детских бутылочек, молоко домашних животных, исторические факты.

The paper contains a review of available literature on neonatal feeding devices. It considers in detail the design and composition of materials to manufacture feeding bottles, pacifiers, and nipples.

Key words: babies, neonatal period, feeding bottles, pacifiers, nipples, domestic animal milk, historical facts.

Существующие к настоящему времени принципиальные документы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Глобальная стратегия по кормлению детей грудного и раннего возраста» и «Комплексный план осуществления деятельности в области питания матерей и детей грудного и раннего возраста», одобренные государствами-членами в мае 2012 г., декларируют в качестве основных целей защиту, продвижение и поддержку надлежащего кормления детей грудного и раннего возраста, а также повышение к 2025 г. показателей исключительно грудного вскармливания в течение первых шести месяцев жизни по меньшей мере до 50% [1–3]. Здесь следует отметить, что чрезвычайно важным и актуальным было создание и реализация «Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации», которая позволяет внедрять в широкую практику здравоохранения современные представления о питании здоровых и больных детей грудного возраста [4].

Понятно, что даже успешная реализация указанных целей не снимает актуальности проблемы организации максимально полноценного питания младенцев в ситуации невозможности естественного грудного вскармливания. В этой ситуации неизбежно возникает необходимость рассмотрения вопросов «технического сопровождения» кормления младен-

цев, т. е. устройств и приспособлений, обеспечивающих максимально комфортный процесс кормления для матери и максимально приближенное к физиологическому принятию пищи для младенца. Разнообразие типов таковых приспособлений не слишком велико, и их основные варианты сформировались на протяжении исторически длительного времени. Однако обсуждение вариантов и исследование оптимальных параметров таких устройств продолжают достаточно интенсивно и в настоящее время. Так, поиск в Pubmed за последние 10 лет дает 1072 ссылки на ключевые фразы *feeding-devices* (49), *breastfeeding-devices* (901), *feeding/special-feeding-devices* (122). Ответвлений этой проблемы оказалось достаточно большое количество, и многое достойно пристального внимания, но авторы сочли возможным настоящий обзор посвятить именно историческим аспектам использования устройств для кормления детей первых лет жизни.

Археологические находки свидетельствуют, что тысячи лет назад для кормления детей молоком домашних животных использовались различные приспособления: каменные, керамические или фарфоровые емкости разной формы с небольшим отверстием наверху или сбоку. Некоторые из таких приспособлений интересно описаны и проиллюстрированы в статье под редакцией A.D. Lacaille (1950) [5]. Следует отметить, что керамическая посуда имела широкую популярность до того момента, пока древние египтяне не научились плавить стекло на открытых очагах в глиняных мисках между 300 и 250 г. до н. э. [6]. Разработав метод удаления железа из песка, мастера Римской империи существенно усовершенствовали технологию плавки стекла, а освоение метода выдувания стекла римскими ремесленниками между 27 г.

© Зеленкин И.В., Скидан И.Н., 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1: 126–134

Адрес для корреспонденции: Зеленкин Илья Викторович – врач высшей категории, детский травматолог-ортопед Детской клиники «Фэнтези» 117335 Москва, ул. Гарибальди, д. 15

Скидан Игорь Николаевич – к.м.н. рук. научного отдела ООО «Бибиколь РУС»

141006 Московская область, Мытищи, Олимпийский пр., д. 29, стр. 2

до н.э. и 14 г. до н.э. привело к широкому распространению этого нововведения по всем провинциям империи [7, 8]. Принципиальным отличием стекла римских мастеров от египетского были такие характеристики, как прозрачность, разнообразие цветовых оттенков, достигавшихся технологией окрашивания стекла ионами меди, кобальта, никеля, урана, марганца или коллоидными красителями, а также разнообразие выдутых свободно или в специальных формах изделий из стекла. При этом стекло как материал для изготовления посуды, в том числе для кормления новорожденных, был незаслуженно забыт на многие века и лишь в середине XIX века вновь обрел популярность [8, 9].

В Средние века рога крупного рогатого скота широко использовались в качестве сосудов для питья взрослых, а рога мелкого рогатого скота с наконечником из мягкой кожи — для кормления младенцев. Систематические упоминания об искусственном кормлении новорожденных с использованием вспомогательных приспособлений стали появляться начиная с раннего периода Средневековья. Однако, по нашим данным, первые подробные научные описания такого типа питания относятся к XV веку. В 1999 г. А. Colon описал примерный состав ингредиентов, который использовался для кормления новорожденных в то время. В состав такого питания входили как жидкие ингредиенты на основе пива, вина, растительных или мясных бульонов, так и ингредиенты на основе зерна (в том числе пшеничной и кукурузной муки) [10]. В научной литературе описано немало ингредиентов, которые могли входить в основу для питания новорожденных детей. Чаще всего упоминаются сахар, мед, травы, специи, яйцо или измельченные кусочки мяса [11]. Примечательно, что женщинам Германии на рубеже эпохи Возрождения рекомендовалось кормить ребенка супом с добавлением пива с того момента, когда у ребенка прорезываются первые передние зубы (резцы) [12]. Очевидно, что такое разнообразие диет требовало соответственно и разнообразия всевозможных приспособлений для кормления новорожденных.

В Европе между XVI и XVIII веками часто использовались керамические, кожаные, костяные и деревянные ложечки или бутылочки, сосуды, по форме напоминающие колбы, соусницы, чайники, кофейники или ложки-лодочки [12], а также оловянные и серебряные рожки и фляжки с узким носиком на одном конце [13, 14]. Следует отметить, что не в последнюю очередь «новые» технические решения таких изделий были всего лишь воспроизведением, с использованием более современных материалов, уже известных образцов. Например, широко разрекламированное в XVIII веке оловянное приспособление для кормления новорожденных, которое в англоязычной литературе именуется как *pewter feeding-cup with bubbly-pot feeder* (рис. 1), имело ряд ключевых характеристик, схожих

с посудой, применявшейся в Древнем Китае и Индии. Ярким примером инноваций XVIII века являлось изобретение С. Routh, названное «мама» (англ. *tamma*), представлявшее собой грушевидный сосуд, который имитировал женскую грудь [14].

Как было отмечено в предыдущем обзоре, во многих европейских странах, России и США в XVII–XIX веках, помимо вскармливания младенцев молоком биологической или небиологической матери (кормилицы), активно практиковалось использование молока домашних жвачных животных [15]. К разновидностям такого вида кормления относились: кормление молоком домашних животных с помощью детской посуды; прикладывание новорожденных детей непосредственно к соскам козы или других молочных животных; кормление младенцев сухими молочными смесями. При этом молоко добавлялось в каши, а также использовалось для кормления новорожденных из бутылочек. Следует подчеркнуть, что к молоку животных, равно как и молоку кормилиц, отношение было весьма неоднозначное. Считалось, что с молоком ребенку якобы могут передаваться такие характеристики, как «резвость», которая характерна для коз, или нежелательные моральные характеристики, которые, по поверью, характерны для женщин с рыжим цветом волос [16].

Не углубляясь в дебаты сторонников или противников важности вскармливания новорожденных грудным молоком или молоком домашних животных, следует упомянуть, что в Европе широко дискутировалась тема, касающаяся применения детской посуды для кормления новорожденных. Любопытно, что во Франции медицинское сообщество пыталось активно противостоять такому нововведению, как кормление детей с использованием специальной посуды. Яркий пример тому — директива, которая была изложена в авторитетном медицинском журнале *Lancet* в 1894 г., о запрещении использования для кормления новорожденных посуды из металла, оснащенной трубками



Рис. 1. Приспособление для кормления новорожденных детей *Pewter feeding-cup with bubbly-pot feeder*.

Фотография заимствована из архива <http://wellcomeimages.org>

[14]. Специальные инспекторы, курировавшие детские учреждения, пристально следили за выполнением этого распоряжения. Кроме того, медицинскому персоналу запрещалось кормление твердой пищей детей, не достигших возраста одного года. В исключительных случаях, если ребенок нуждался в таком виде питания, требовалось специальное разрешение и обоснование целесообразности его применения.

Американец *C. Windship* был первым, кто запатентовал стеклянную бутылочку с жесткой трубкой под названием *lactel* для кормления детей в 1841 г. в США [17]. Такая бутылочка имитировала форму женской груди (рис. 2). Более известная бутылочка под названием *Alexandra Feeder* или *The Alexandra feeding bottle* содержала уже гибкую трубку и наконечник в виде соски (рис. 3). Это была английская бутылочка, специально созданная для экспорта в США. Такие бутылочки были одними из самых дорогих в США. В отличие от большинства других бутылочек, представленных на американском рынке (стоимостью от 0,50 до 0,75 доллара за 12 штук), бутылочки *Alexandra Feeder* продавались по цене 4 доллара за 10 штук.

В 1851 г. *M. Darbo* во Франции представил свою бутылочку *Biberon*, которая быстро получила хорошие отзывы в научной среде. В журнале *Lancet*, в частности, один автор написал, что никогда не видел ничего более прекрасного [12]. Такая стеклянная бутылочка со спиральной трубкой внутри, через которую уравнивалось давление наружного воздуха, также имела соску из пробкового дерева и ручку из слоновой кости для регулирования потока молока. Модель *Biberon Robert à soupape* являлась одной из наиболее популярных разновидностей такой бутылочки (рис. 4). Изобретатель *É. Robert* из французского города Дижона усовершенствовал *Biberon*, снабдив бутылочку более длинной и гибкой трубкой с резиновой соской на конце, а также дополнительным клапаном для предотвращения образования вакуума в бутылочке. Однако в результате получилось приспособление, которое было очень трудно содержать в чистоте. Врачи стали фиксировать случаи заболеваний и распространения опасных кишечных инфекций в результате использования модели *Biberon Robert à soupape*. В итоге в 1910 г. это приспособление было признано потенциально опасным для здоровья детей и запрещено во Франции [18].

В 1894 г. появилась новая бутылочка для кормления новорожденных под названием *The Canterbury Feeder* (рис. 5). Ее характерной особенностью была изогнутая поверхность для лучшего мытья. Бутылочка была оснащена соской на одном конце и клапаном для более равномерного тока молока — на другом.

К концу XIX в. широкой популярностью, по причине облегченного мытья, также пользовались бу-

тылочки из стекла, по форме напоминающие банан. В них соска была расположена на одном конце, а клапан для регулировки подачи молока — на другом конце корпуса бутылочки. Первая такая бутылочка (рис. 6) была запатентована *Allen & Hanbury's* в 1894 г. В последующие 15 лет было выпущено как минимум четыре модификации этой модели. С 1910 г. модель *The Allenbury Feeder* в течение последующих 40 лет оставалась неизменной. По данным *M. Greenberg*, к началу XX в. только в одной Англии было выпущено около 200 моделей посуды для кормления новорожденных [19]. Известно о применении и весьма экзотических моделей — специальным образом сохранных сосков вымени коз и других молочных животных, которые натягивали на стеклянные бутылочки.

В XX веке многие десятилетия самым распространенным видом материала для изготовления детских бутылочек было стекло. Несмотря на удобство мытья и стерилизации стеклянных бутылочек, они легко приходили в негодность, были тяжелыми и хрупкими, а значит, осколки стекла могли быть потенциально опасны как для матери, так и для ребенка. Поэтому когда пластиковые бутылочки впервые появились в продаже, сразу обозначилось их существенное преимущество, которое прежде всего заключалось в их легкости и способности оставаться неповрежденными долгое время. Однако вскоре появился ряд научных публикаций о том, что пластик как материал для детских бутылочек может вызвать потенциально опасные изменения в организме новорожденных. Ряд исследователей в лабораторных условиях на грызунах показали, что бисфенол-А, входящий в состав пластиковых бутылочек, изготовленных из поликарбоната, может изменять развитие мозга, репродуктивной системы, давать гормоноподобный эффект (в том числе приводить к раннему созреванию лабораторных животных) и увеличивать риск онкологических заболеваний у лабораторных животных [20–22]. С другой стороны, имеются также публикации, которые подвергают сомнению потенциальный вред этого химического соединения (в малых дозах) на организм животных и человека [23]. Тем не менее все современные детские бутылочки из пластика не содержат бисфенола-А.

Во многих западных странах, таких, например, как государства Европейского союза и США, законодательно запрещено использование бисфенола-А для изготовления детских бутылочек и крышек для них. В настоящее время известно применение высокопрочного термостойкого стекла, боросиликатного стекла и полипропилена для детских бутылочек и поильников.

В рамках обзора считаем возможным отдельно остановиться на таком важном приспособлении для кормления детей, как соска, которая приобрела напоминающие современную форму и размер уже к концу XVI века. В прошлом вариантов со-

¹ Слово «Александра» в названии бутылочки могло относиться к имени английской королевы Александры (1844–1925), жены Эдуарда VII (1841–1910).



Рис. 2. Детская бутылочка грушевидной формы со специальным приспособлением («жесткой трубкой») для кормления новорожденных, запатентованная Чарльзом М. Виндшипом в США в 1841 г.

Фотография заимствована из архива Minnesota Historical Society Museum (<http://mnhs.org>)



Рис. 4. Бутылочка для кормления новорожденных детей Biberon Robert à soupe.

Фотография заимствована из архива <http://www.histoire-du-biberon.com/biberons/robert.htm>



Рис. 3. Детская бутылочка из стекла Alexandra Feeder, содержащая гибкую трубку и мягкую соску на конце.

Фотография заимствована из архива Minnesota Historical Society Museum (<http://mnhs.org>)



Рис. 5. Бутылочка для кормления новорожденных детей The Canterbury Feeder.

Фотография заимствована из архива The Dock Museum (<http://www.dockmuseum.org.uk>)



Рис. 6. Примеры бутылочек для кормления новорожденных.

Фотографии заимствованы из архива <https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Flaschenkind.jpg#/media/File:Flaschenkind.jpg>; <http://www.babybottle-museum.co.uk/intro.htm>

сок, а также различных приспособлений для удобства кормящей матери и младенца было множество. До настоящего времени дошли эскизы, фотографии и образцы сосок, сделанных из кожи, дерева (например, коркового дерева), стекла, слоновой кости или серебра. В 1845 г. E. Pratt из Нью-Йорка получил первый патент на соску, сделанную из натурального каучука [24]. Известны также и курьезные факты широкого использования примерно до первой половины XX века сосок, сделанных из свинца (рис. 7), или сосок, смоченных в бренди или виски для лучшей переносимости боли от прорезывания зубов ребенком или для лучшего сна новорожденного [25, 26]. Как следует из вышесказанного, в прошлом соски могли быть **не только неудобными, но и опасными** для здоровья младенцев.

Серьезный прорыв в дизайне сосок был связан с изобретением в 1839 г. американским бизнесменом-инвертором C. Goodyear метода получения вулканизированной резины. Патент был получен в 1844 г. Благодаря этому изобретению соски, сделанные с использованием нового материала, заменили ранее применявшиеся соски из натурального каучука, которые обладали резким запахом и неприятным привкусом [27]. Постепенно в дизайн сосок стали вноситься коррективы. Например, в 1900 г. C. Meinecke запатентовал соску под названием *Baby Comforter*, которая состояла из резиновой основы, полукруглого ободка у основания для лучшей фиксации соски во рту младенца и небольшого кольца из твердого материала для возможности удерживания соски руками ребенка [28]. Используя подобную идею, компания *Sears & Roebuck* в 1902 г. начала первые продажи так называемой «игрушки для зубов», состоящей из мягкой резиновой соски и кольца из слоновой кости [29]. Таким образом, ребенок получил возможность не только сосать или жевать мягкую резиновую часть соски, но и кусать или грызть ее твердую часть.

Современные изделия, предназначенные для кормления новорожденных, основаны на последних достижениях науки и медицины. Так, соски-пустышки и соски для детских бутылочек производятся с учетом основных этапов сосания груди новорожденными детьми — захвата соска матери, перистальтических движений языка младенца и глотания. Учитываются такие параметры, как поверхность и текстура для максимальной простоты присасывания и удерживания соски во рту ребенка, мягкость, гибкость и одновременно упругость материала для изготовления сосок, а также форма и размер соски. Здесь следует отметить, что часто практикуется более широкое основание в «юбке» соски для предотвращения захвата ребенком вместе с соской и части бутылочки.

Многие компании выпускают соски разных размеров. Это в основном зависит от активности сосания новорожденным. Известно применение сосок-пустышек с круглыми отверстиями разного диаметра или с

несколькими отверстиями на вершине соски, а также с единичной вертикальной прорезью, крестообразной или Y-образной прорезью на соске. Такие технологические решения позволяют регулировать скорость потока жидкости, которая таким образом может выходить из соски медленно, «классически» или быстро. Соска, снабженная специальной так называемой антиколиковой системой, позволяет пропускать воздух из бутылочки для разрежения, при этом скорость поступления молока задает сам ребенок.

В настоящее время размер сосок подбирается на основании физиологических особенностей полости рта новорожденного, таких как сосательная ямка², наличие врожденных дефектов, например, расщелины губы и (или) неба. Ортодонтические соски-пустышки могут быть снабжены отверстиями в нагубнике, обеспечивающими приток воздуха к нежной коже носогубного треугольника малыша. Соски также могут быть снабжены специальными крылышками, минимизирующими давление на десны, что обеспечивает правильное развитие прикуса.

Отдельного рассмотрения заслуживают и накладки на соски — приспособления, используемые в ряде случаев женщинами при кормлении грудью с целью защиты сосков от повреждений (или лечения уже существующих трещин), придания формы плоским или втянутым соскам и иногда при отказе малыша от груди. Накладки на соски появились довольно давно, они представлены в медицинской литературе уже в середине XVII в. Врачи тех лет описывали накладки, сделанные из серебра и используемые для того, чтобы «мамы могли кормить детей без хлопот, которые неизбежно появляются, когда у грудничков прорезаются передние зубки» [30].

Накладки делали из свинца (что вызывало повреждение мозга у младенцев), воска, дерева, каучука, олова и оловянных сплавов, рога, кости, слоновой кости, серебра и стекла. С XVIII века дизайн накладок на соски изменился незначительно, а к началу XIX в. стали появляться резиновые накладки [31]. Первые резиновые накладки представляли собой пластинку из толстой резины, соединенную с твердым конусообразным соском. Постепенно резиновые накладки становились тоньше и были заменены латексными и ультратонкими силиконовыми вариантами, которые представлены на рынке и в настоящее время.

Много внимания уделяется безопасности и гигиене изделий и приспособлений для кормления новорожденных. В настоящее время подавляющее большинство сосок изготавливается из медицинского силикона или латекса. При разработке устройств для питания

² Сосательная ямка — специальное пространство (углубление) в верхней части ротовой полости младенцев. Физиологическая особенность, которая позволяет ребенку более плотно фиксировать сосок матери в ротовой полости. Размер ямки изменяется с возрастом и примерно к 12 месяцу после рождения ребенка сосательная ямка исчезает.

малыша реализуются подходы, которые в идеале должны обеспечивать процесс, близкий к физиологическому, и позволять малышам: 1) есть, отдыхать и дышать в соответствии с естественным ритмом сосания; 2) создавать индивидуальный вакуум за счет движений языка и челюстей; 3) сохранять естественную манеру сосания, которая гарантирует легкий переход от грудного вскармливания к кормлению грудным молоком с помощью соски и обратно [32–36].

Безусловно, мы не могли рассмотреть все устройства, используемые в процессе кормления младенцев, альтернативном естественному грудному вскармливанию: соски, бутылочки, мягкие ложечки (soft cup), приспособления для сцеживания грудного молока, специальные поильники типа поильника Хабермана, obturators для естественного и искусственного вскармливания детей с врожденной расщелиной, накладки на соски, системы кормления, применяющиеся для имитации кормления грудью при недостатке или отсутствии грудного молока, приспособления для мытья детской посуды, стерилизационное оборудование и др., но ограничились самыми распространенными вариантами сосок и бутылочек.

Возвращаясь к истории развития детской посуды и приспособлений для кормления новорожденных, необходимо отметить, что, несмотря на существенный прогресс в производстве сосок, бутылочек и поильников, хуже обстояли дела с забором, хранением и транспортировкой молока. Следует упомянуть, что примерно до середины XVIII века в Европе для транспортировки молока использовались деревянные бочки. Такие бочки часто служили носителями различных контаминантов микробного происхождения, поступление которых в организм детей приводило к развитию различных острых и хронических заболеваний. Позже, но до момента появления первых молочных бутылок из стекла с герметично закрывающейся крышкой, молочники использовали для транспортировки своей продукции большие металлические контейнеры. Из таких контейнеров молоко ковшом переливалось в небольшие емкости домохозяек. Весьма важным является факт, что специальных моющих средств для детской посуды, бочек и других емкостей для молока, как и во многом самого понятия **личной гигиены** или дезинфекции и представления об их значении в профилактике инфекционных заболеваний и пищевых отравлений, до середины XIX в. не существовало.

М. Хансхот отметил в статье, опубликованной в 2002 г. в авторитетном научном журнале *Lancet*, что в середине XIX века в Лондоне было трудно найти молоко, в котором бы не обнаруживали гной или кровь [37]. В другой статье, озаглавленной как *White poison* (белый яд), Р. Аткинс подверг ретроспективному анализу качество лондонского молока (рис. 8). Автор заключил, что в пробах питьевого молока того времени могло содержаться более одного миллиона фе-

кальных бактерий *E. coli* в миллилитре [38]. Например, в настоящее время в Российской Федерации обнаружение бактерий группы кишечной палочки в 0,01 г/см³ питьевого молока не допускается. В работе, опубликованной в 1912 г., М. Розенау указал на то, что в результате процесса урбанизации существенно увеличилось время с момента забора молока до его потребления [39]. Свежее молоко пребывало в неохлажденном состоянии всего 1–3 ч до урбанизации и до двух дней после того, когда многие страны Европы стремительно урбанизовались. Таким образом, загрязненное молоко и детская посуда в сочетании с плохим общим уходом за детьми, а также отсутствием необходимых знаний о физиологической потребности новорожденного в основных питательных веществах приводили к ужасающим показателям смертности среди младенцев [40, 41].

Важно подчеркнуть, что во многом вышеприведенные факты относились к индустриально развитым странам Европы и США. В России индустриализация началась гораздо позже. Так, в брошюре известного русского педиатра проф. Н. Гундобина, изданной в 1906 г., описываются основные причины высокой смертности детей в России, особенно первого года жизни. Проф. Н. Гундобин пишет: «...малая культурность населения ясно выражается в неумении ухаживать за грудными детьми и, главным образом, в варварском обычае давать младенцам соску из жеваного хлеба чуть не с первых дней жизни. Бедность народа объясняет плохое его питание, к ней присоединяется еще прогрессирующее развитие во всех культурных странах таких болезней, как сифилис, алкоголизм и чахотка. В результате означенных условий дети уже нередко рождаются слабыми и нежизнеспособными» [42].

Для улучшения сложившейся ситуации требовались принципиально новые технологические решения, которые позволили бы гарантированно обеспечивать ребенка чистым молоком. Отчасти одним из таких решений было изобретение метода пастеризации. В предыдущем обзоре мы подробно останавливались на этом чрезвычайно важном нововведении XIX века [15]. В рамках настоящего обзора считаем важным лишь упомянуть о том, что в 1893 г. в Нью-Йорке на оживленной городской улице была открыта одна из первых в мире станций пастеризации молока. Примечательно, что одновременно предлагалось



Рис. 7. Соска из свинца. Фотография заимствована из архива The Museum of Health Care (<http://artefact.museumofhealthcare.ca/?p=190>)



а



б

Рис. 8. а — Томас Наст; рисунок иллюстрирует опасность некачественного молока. Harper's Weekly, New York, August 17, 1878; б — перевод с английского: «Я пью за смерть всех за этим столом». From Rosenau M. J., the Milk Question, Houghton Mifflin Company, Boston, 1913. Этот рисунок получил приз Американской медицинской ассоциации, СА, 1910.



Рис. 9. Герметично закрывающаяся молочная бутылка из стекла с рельефным изображением человека в процессе доения коровы.

Фотография на странице журнала заимствована из архива <http://blog.modernmechanix.com/hervey-thatchers-milk-bottle>

Фотография стеклянной бутылки Тэтчера заимствована из архива http://www.mohawkvalleybottleclub.com/ArchiveArticles/PDF_Articles/Thatcher.pdf

не только пастеризованное молоко по доступной цене, но и бесплатное медицинское обследование детей и консультации матерям по личной гигиене или уходу за детьми. Однако первая масштабная коммерческая пастеризация молока была осуществлена в Германии в 1895 г., а затем в США в 1907 г. [43].

Другой подход к обеспечению детей чистым молоком был предложен американским аптекарем *H. Thatcher* из пригорода Нью-Йорка. Всерьез обеспокоившись санитарными условиями доения молочных животных, а также последующим хранением и транспортировкой молока, он запатентовал в 1883 г. устройство *Thatcher Milk Protector*, которое отчасти решало эти проблемы. Это устройство состояло из резиновой трубки, по которой молоко в процессе доения поступало в герметично закрытую емкость. Однако наибольшую известность *H. Thatcher* получил благодаря разработке в 1884 г. герметично закрывающейся молочной бутылки из стекла с рельефным изображением человека в процессе доения коровы (рис. 9). Горлышко этой бутылки было снабжено специальным устройством для механического плотного (герметичного) закрывания бутылки специальной пробкой. Современники за это изобретение заслуженно назовут его автора «отцом-создателем» современных молочных бутылок.

Следует отметить, что в первой половине XX в. большинство стеклянных детских бутылочек для молока обрело цилиндрическую форму для обеспечения быстрой и надежной подачи на конвейер для их стерилизации. Особенно популярными стали стеклянные бутылки и резиновые соски для кормления новорожденных. К началу XX в. сформировалась целая индустрия по производству бутилированного и пастеризованного молока, в том числе женского бутилированного

молока для новорожденных детей. Например, в Чикаго (США) департамент здоровья начал выплачивать компенсации женщинам, сдававшим грудное молоко, вскоре после того, когда открылись первые станции по его приему, называемые *Breast Milk Station* в 1938 г. [44]. Таким образом, бутилированное молоко домашних животных или женское бутилированное молоко в сочетании с разработанными к тому времени надежными методами для его обеззараживания, а также появление различных приспособлений для кормления новорожденных очень быстро заменили традиционных кормилиц.

В качестве аксиомы следует признать, что кормление грудью — это в первую очередь безопасный процесс, предусмотренный самой природой. Он ничем не грозит, если придерживаться правил гигиены. Однако в случае невозможности реализации грудного кормления полностью или частично и введения в процедуру кормления малыша неких устройств (в первую очередь, сосок и бутылок) возникает ряд гипотетических рисков (инфекции, вероятность формирования зубочелюстных аномалий, недостаточная эффективность выведения сцеженного молока или молочной смеси из устройства, динамика выведения молока из устройства, отличающаяся от динамики выведения молока из железы матери, и др.). Именно учет этих рисков, их выраженности, вероятно, должен быть ключевым моментом при выборе оптимальных существующих вариантов и в перманентно продолжающемся процессе разработки новых вариантов [45–48]. В заключение считаем необходимым указать, что именно перспективные, долговременные клинические исследования способны выявить оптимальный вариант современных устройств для кормления ребенка в период новорожденности.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. Глобальная стратегия по кормлению детей грудного и раннего возраста. Всемирная организация здравоохранения, ЮНИСЕФ. Женева, Швейцария, 2003; 34. (Global strategy for infant and young child feeding. World Health Organization. UNICEF, Geneva, Switzerland, 2003; 34. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42590/4/9241562218_rus.pdf)
2. Комплексный план осуществления действий в области питания матерей, а также детей грудного и раннего возраста. Всемирная организация здравоохранения, ЮНИСЕФ. Женева, Швейцария, 2014; 20. (A comprehensive plan for the implementation of actions in the field of maternal nutrition and infant and young child. World Health Organization, UNICEF, Geneva, Switzerland, 2014; 20. http://www.who.int/nutrition/publications/CIP_document/ru/)
3. Питание детей грудного и раннего возраста. Информационный бюллетень. ВОЗ № 342. Всемирная организация здравоохранения, ЮНИСЕФ. Женева, Швейцария, 2014; 10. (Infant and young child feeding. Fact sheet. WHO № 342. World Health Organization, UNICEF, Geneva, Switzerland, 2014; 10. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs342/ru/>)
4. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ. Союз педиатров России. Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов. НИИ питания РАМН, 2009; 125. (The national program for the optimization of feeding infants in the Russian Federation. The union of pediatricians of Russia. The National Association of Dietitians and Nutritionists. The Institute of Nutrition, 2009; 125. <http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/image/nacprog.pdf>)
5. Lacaille A.D. Infant Feeding Bottles in Prehistoric Times. *Proc R Soc Med* 1950; 43: 7: 565–568.
6. Лукас А. Материалы и ремесленные производства Древнего Египта. М: Издательство иностранной литературы 1958; 13. (Lukas A. Materials and handicraft production of Ancient Egypt. M: Izdatel'stvo inostranoj literatury 1958; 13.)
7. Кунина Н. Античное стекло в собрании Эрмитажа. Санкт-Петербург: APC, 1997; 339. (Kunina N. Antique glass in the Hermitage. Sankt-Peterburg: ARS, 1997; 339.)
8. Безбородов М.А. Химия и технология древних и средневековых стекол. М, 1967; 276. (Bezborodov M.A. Chemistry and technology of ancient and medieval glass. M, 1967; 276.)

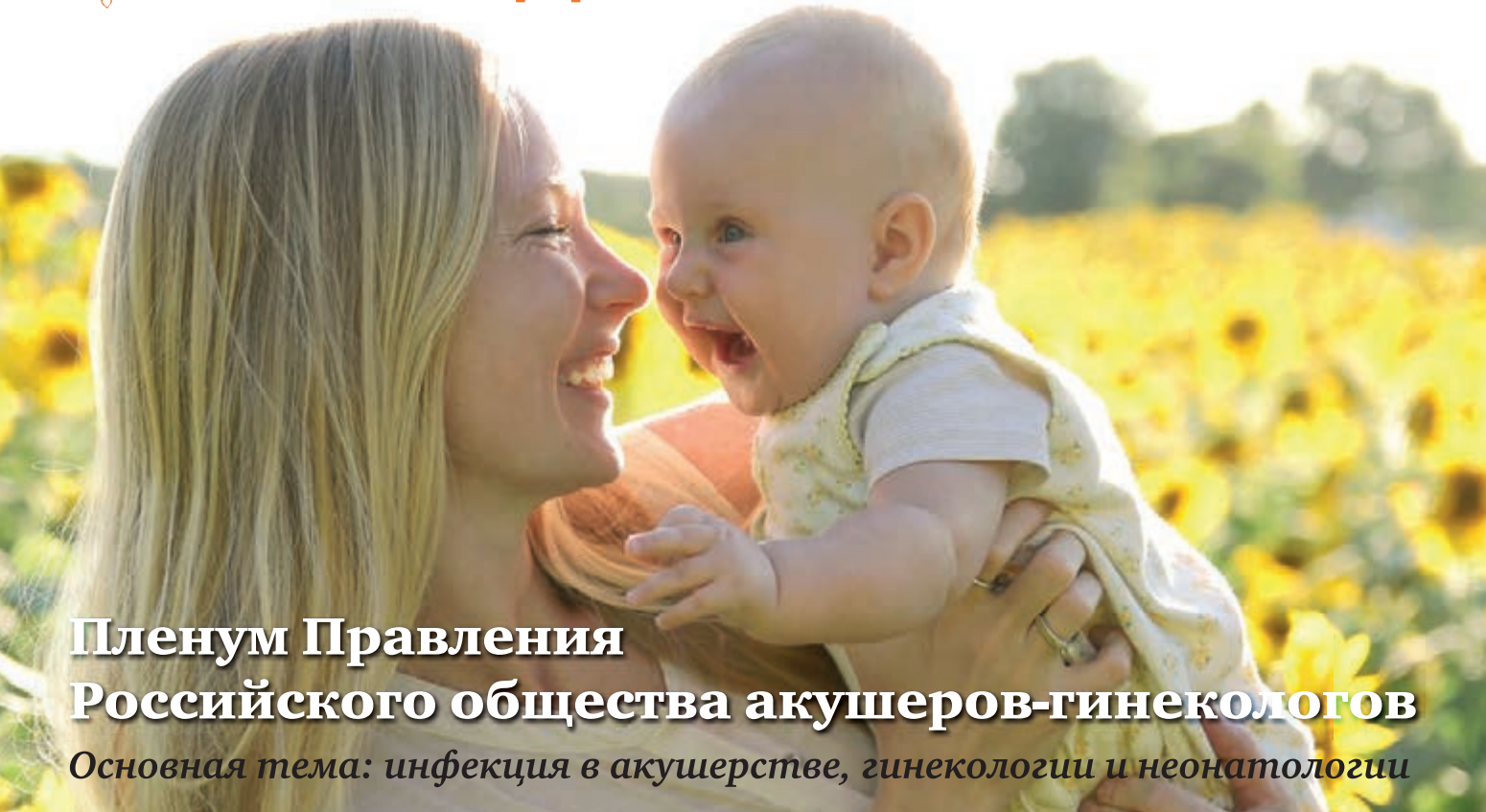
9. Шульц М. М., Мазурин О. В. Современные представления о строении стекол и их свойствах. Л: Наука, 1988; 200. (Shul'ts M.M., Mazurin O.V. Modern ideas about the structure of glasses and their properties. L: Nauka, 1988; 200.)
10. Colon A.R., Colon P.A. Nurturing children: a history of pediatrics. Westport: Greenwood Press 1999; 329.
11. Fildes V.A. Breasts, bottles and babies: a history of infant feeding. Edinburgh: Edinburgh University Press 1986; 462.
12. Forsyth D. The History of Infant-feeding from Elizabethan Times. Proc R Soc Med 1911; 4 (Sect Study Dis Child): 110–141.
13. Weinberg F. Infant feeding through the ages. Can Fam Physician 1993; 39: 2016–2020.
14. Wickes I.G. A history of infant feeding. IV. Nineteenth centuries. Arch Dis Child 1953; 28: 139: 416–422.
15. Скидан И.Н., Гуляев А.Е., Зеленкин И.В., Скидан Т.Н. Исторический экскурс в проблематику вскармливания детей. Вопр питания 2014; 83: 2: 68–78. (Skidan I.N., Guliayev A.E., Zelenkin I.V., Skidan T.N. Historical journey to infant feeding. Vopr pitaniya 2014; 83: 2: 68–78.)
16. Nowell-Smith F. Feeding the nineteenth-century baby: implications for museum collections. Mater Hist Bull 1985; 21: 15–23.
17. Windship C.M. Patent No US1985, Roxbury, Massachusetts. Method of constructing lacteal or artificial breasts, February 18, 1841 (Патент США).
18. Labey R. Christophe Colomb, le caoutchouc et les tétines. Revue d'Histoire de la Pharmacie 1994; 82: 300: 55–63.
19. Greenberg M.H. Neonatal Feeding. Historical Review and Recent Advances in Neonatal and Perinatal Medicine. Chapter 4. G.F. Smith, D. Vidyasagar (eds). Mead Johnson Nutritional Division 1980; 420.
20. Hazards of hydration. Sierra Magaziner 2003; <http://www.sierraclub.org/sierra/200311/1015.asp>
21. Vom Saal F.S., Akingbemi B.T., Belcher S.M. et al. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: Integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. Reprod Toxicol 2007; 24: 2: 131–138.
22. Vom Saal F.S., Hughes C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. Environ Health Perspect 2005; 113: 8: 131–138.
23. Goodman J.E., McConnell E.E., Sipes I.G. et al. An updated weight of the evidence evaluation of reproductive and developmental effects of low doses of bisphenol A. Crit Rev Toxicol 2006; 36: 5: 387–457.
24. Pratt E. Patent No US4131, New York, USA. Artificial nipple, dated August 4, 1845; Antedated. July 4, 1845; reissued July 24, 1847, No 98 (Патент США).
25. Ammaniti L., Longobardi G. Chronic lead poisoning caused by lead nipple protectors in a 5-month-old infant. Arch Ital Pediatr Pueric 1962; 22: 241.
26. Helen M.M. Dangers of lead nipple-shields. Lancet 1949; 254: 6580: 674.
27. Guudyear C. Patent No US3633 A, New York, USA. Improvement in Emma-rubber fabric. dated June 15, 1844 (Патент США).
28. Meinecke C.W. Patent No USD33212S. Jersey city, New Jersey. Design for a baby-comforter. dated September 18, 1900 (Патент США).
29. Музей детских бутылочек. Великобритания. <http://www.babybottle-museum.co.uk/bottles%20fo%20sale.htm> (Museum of baby bottles. United Kingdom. <http://www.babybottle-museum.co.uk/bottles%20fo%20sale.htm>)
30. Bennion E. Antique medical instruments. Berkeley, CA: University of California, 1979; 271.
31. Breastfeeding and Human Lactation (Jones and Bartlett Series in Breastfeeding/Human Lactation). Jones and Bartlett Publishers, 3rd ed., 2004; 819.
32. Gomes C.F., Trezza E.M., Murade E.C., Padovani C.R. Surface electromyography of facial muscles during natural and artificial feeding of infants. J Pediatr (Rio J) 2006; 82: 103–109.
33. Nyqvist K.H., Färnstrand C., Eeg-Olofsson K.E., Ewald U. Early oral behaviour in preterm infants during breastfeeding: an electromyographic study. Acta Paediatr 2001; 90: 6: 658–663.
34. Mizuno K., Ueda A. Changes in sucking performance from nonnutritive sucking to nutritive sucking during breast- and bottle-feeding. Pediatr Res 2006; 59: 5: 728–731.
35. Geddes D.T., Kent J.C., Mitoulas L.R., Hartmann P.E. Tongue movement and intra-oral vacuum in breastfeeding infants. Early Human Dev 2008; 84: 471–477.
36. Geddes D.T., Sakalidis V.S., Hepworth A.R. et al. Tongue movement and intra-oral vacuum of term infants during breastfeeding and feeding from an experimental teat that released milk under vacuum only. Early Human Development 2011; 88: 443–449.
37. Hancox M. Bovine tuberculosis: milk and meat safety. Lancet 2002; 359: 9307: 706–707.
38. Atkins P.J. White poison? The social consequences of milk consumption, 1850–1930. Social History of Medicine 1992; 5: 207–227.
39. Rosenau M.J. The Milk Question. New York: Houghton Mifflin Company. 1912; xiv: 309.
40. Chamberlain G. British maternal mortality in the 19th and early 20th centuries. J Roy Soc Med 2006; 99: 559–563.
41. Питание детей грудного и раннего возраста. Информационный бюллетень ВОЗ № 342, 2014; 10: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs342/ru/> (Infant and young child feeding. Fact sheet WHO № 342. World Health Organization. UNICEF, Geneva, Switzerland, 2014; 10).
42. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs342/ru/>
43. Гундобин Н.П. Детская смертность в России и меры борьбы с ней. СПб, 1906; 5. (Gundobin N.P. Infant mortality in Russia and measures to combat it. SPb, 1906; 5.)
44. Griffiths M. Improving the Safety and Quality of Milk. CRC Press, 2010; 482.
45. Wolf J.H. Don't kill your baby: public health and the decline of breastfeeding in the nineteenth and twentieth centuries. The Ohio State University, 2001; 281.
46. Jex Co., Ltd. Nipple for nursing bottles, US4993568 A, US 07/412,363, 1991 (Патент США).
47. Lyons R.A. Nursing bottle with anti-air ingestion valve, US5791503 A, US 08/596,497, 1998 (Патент США).
48. Krans M., Aarts R.M., Johnson M.T. et al. Interactive baby feeding bottle. US8482416 B2, US 12/989,660, 2013 (Патент США).
49. Алексеев Н.П. Устройство для кормления грудного ребенка сцеженным молоком или молочной смесью. RU 2349298, 2012 (Патент РФ). (Alekseev N.P. A device for feeding baby expressed breast milk or formula milk. RU 2349298, 2012.)

Поступила 09.11.15



IX РЕГИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ **Мать и Дитя**

СОЧИ
Pullman Конференц-центр
28–30 июня, 2016



Пленум Правления Российского общества акушеров-гинекологов

Основная тема: инфекция в акушерстве, гинекологии и неонатологии

Основные научные направления, планируемые для рассмотрения на Форуме:

- Демография и репродуктивное здоровье женщин: проблемы и перспективы.
- Модернизация здравоохранения. Основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности.
- Новые возможности диагностики и лечения в акушерстве, гинекологии, неонатологии с позиций молекулярной и клеточной биологии.
- Неотложные состояния в акушерстве: стратегия и тактика в современных условиях.
- Инфекция и репродукция.
- Невынашивание беременности и преждевременные роды: комплексный подход к решению проблемы.
- Преэклампсия как важнейшая мультидисциплинарная проблема.
- Оперативная гинекология: новые технологии диагностики и лечения доброкачественных опухолей органов репродуктивной системы.
- Гинекологическая эндокринология: дискуссионные вопросы.
- Бесплодие в браке: новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий.
- Клинический аудит в неонатологии.
- Дискуссионные вопросы энтерального и парентерального питания новорожденных.
- Инфекционно-воспалительные заболевания у новорожденных.
- Интенсивная терапия у новорожденных. Что нового?

**Заявки на доклады
принимаются
до 1 апреля**

На Форуме будет представлена выставочная экспозиция, где можно будет ознакомиться с современными медицинскими препаратами и оборудованием для акушерско-гинекологических учреждений.

Организаторы:

- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Министерство здравоохранения Краснодарского края
- ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



МЕДИ Экспо



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66, e-mail: expo@mediexpo.ru

Более подробная информация на сайтах: mother-child.ru, ncagip.ru и mediexpo.ru



Всероссийский конгресс «Детская кардиология 2016»



Уважаемые коллеги!

**8-9 июля 2016 года в Москве будет проходить
IX Всероссийский конгресс «Детская кардиология 2016»**

Организатором конгресса «Детская кардиология 2016» является Всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России» при поддержке Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Комитета общественных связей Правительства Москвы, Министерства здравоохранения Российской Федерации и Департамента здравоохранения города Москвы.

Целью проведения данного форума является объединение специалистов на основе профессионального роста, освещение и широкое внедрение передовых медицинских технологий, обобщение опыта российской и мировой детской кардиологии в диагностике, лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний детского возраста, обсуждение приоритетных направлений развития детской кардиологии, организационных вопросов помощи детям с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, основной стратегии развития детской кардиологической службы на современном этапе.

Тематика конгресса «Детская кардиология 2016»:

1. Современные методы диагностики в детской кардиологии
2. Клиническая и интервенционная аритмология детского возраста
3. Врожденные пороки сердца
4. Легочная гипертензия
5. Болезни миокарда у детей
6. Синкопальные состояния у детей
7. Проблема внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста
8. Хроническая сердечная недостаточность
9. Тромбозы и тромбоэмболии
10. Молекулярная генетика поражений сердца
11. Имплантированные антиаритмические устройства
12. Профилактическая медицина и реабилитация
13. Организационные вопросы в детской кардиологии

В рамках конгресса «Детская кардиология 2016» планируется проведение II Всероссийского педиатрического съезда «Легочная гипертензия» и Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Молекулярная биология и клиническая медицина в решении проблемы внезапной сердечной смерти у молодых».

Срок представления тезисов и заявок на участие — **до 8 марта 2016 г.**

Организационный взнос конгресса — **500 руб.**

Публикация тезисов в сборнике материалов конгресса — **бесплатно.**

Оргкомитет конгресса «Детская кардиология 2016»

Адрес: 125412 Москва, Талдомская ул., д. 2,

НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Телефон: (495) 483-21-01

Сайт: www.cardio-rus.ru

E-mail: cardio-congress-2016@mail.ru