

# РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

ISSN 1027-4065 (print)  
ISSN 2500-2228 (online)

18+

Том 61

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

5.2016

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)  
Входит в базы данных Ulrich's Periodicals Directory и Google Scholar  
DOI: 10.21508

### 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)  
С.С. Паунова (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 (Москва)  
Е.Б. Павлинова (Омск)  
П.И. Переновска (Болгария)

Г.Э. Сухарева (Симферополь)  
А.Н. Узунова (Челябинск)  
М.М. Чепурная (Ростов)  
Anna Gardner (Sweden)  
Richard G. Boles (USA)  
Christer Holmberg (Finland)  
Dafina Kuzmanovska (Macedonia)

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

Освещение современных направлений диагностики и лечения заболеваний детского возраста в различных областях медицины

Перепечатка материалов журнала невозможна без письменного разрешения редакции.

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

**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

**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 № 195  
Отпечатано в типографии «Астра»

ISSN 1027-4065 (print)  
ISSN 2500-2228 (online)

# ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 61

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

5.2016

## 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

DOI: 10.21508

### Founders and publishers:

OOO "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)  
S.S. Paunova (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. Zabolotskih (Blagoveshchensk)  
M.S. Ignatova (Moscow)  
V.K. Kozlov (Khabarovsk)

L.V. Kozlova (Moscow)  
I.M. Melnikova (Yaroslavl)  
M.Yu. Nikanorova (Denmark)  
L.M. Ogorodova (Moscow)  
E.B. Pavlinova (Omsk)  
P.I. Perenovska (Bulgaria)

G.E. Sukhareva (Simferopol)  
A.N. Uzunova (Chelyabinsk)  
M.M. Chepurnaya (Rostov)  
Anna Gardner (Sweden)  
Richard G. Boles (USA)  
Christer Holmberg (Finland)  
Dafina Kuzmanovska (Macedonia)

"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

Coverage of modern trends of diagnosis and treatment of childhood diseases in different areas of medicine.

No materials published in the journal may be reproduced without written permission from the publisher.

Registered 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

### 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

### «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

Format 60x84/8  
5000 copies of the edition. Order № 195  
Printed in "Astra"

	<b>ЮБИЛЕЙ</b>		<b>ANNIVERSARY</b>
Е. С. Кешишян		5	E. S. Keshishyan
	<b>ПЕРЕДОВАЯ</b>		<b>EDITORIAL</b>
<i>Аксенова В.А.</i> Достижения и перспективы в области профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей		6	<i>Aksenova V.A.</i> Advances and prospects in the prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children
	<b>ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ</b>		<b>REVIEWS OF LITERATURE</b>
<i>Башмакова Н.В., Цывьян П.Б., Чистякова Г.Н., Данькова И.В., Трапезникова Ю.М., Бычкова С.В., Ремизова И.И.</i> Состояние сердечно-сосудистой системы у детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий		14	<i>Bashmakova N.V., Tsyvian P.B., Chistyakova G.N., Dankova I.V., Trapeznikova Yu.M., Bychkova S.V., Remizova I.I.</i> The cardiovascular system in children conceived by assisted reproductive technologies
<i>Мизерницкий Ю.Л.</i> Карбоцистеины в современной терапии заболеваний легких у детей		19	<i>Mizernitsky Yu.L.</i> Carbocysteines in the current therapy of lung diseases in children
	<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b>		<b>ORIGINAL ARTICLES</b>
	<b>ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ</b>		<b>PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY</b>
<i>Чистякова Г.Н., Устьянцева Л.С., Ремизова И.И., Ляпунов В.А., Газиева И.А.</i> Гендерные клинико-иммунологические особенности детей с экстремально низкой массой тела при рождении		24	<i>Chistyakova G.N., Ustyantseva L.S., Remizova I.I., Lyapunov V.A., Gazieva I.A.</i> Gender-related clinical and immunological features of extremely low birth weight infants
<i>Богомильский М.Р., Рахманова И.В., Матроскин А.Г., Морозов С.Л., Шабельникова Е.И.</i> Профилактика инвалидизации недоношенных детей в оториноларингологии		30	<i>Bogomilsky M.R., Rakhmanova I.V., Matroskin A.G., Morozov S.L., Shabelnikova E.I.</i> Prevention of disability in preterm infants in otorhinolaryngology
	<b>НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ</b>		<b>HEREDITARY DISEASES</b>
<i>Воинова В.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Юров И.Ю.</i> Алгоритм диагностики X-сцепленных форм умственной отсталости у детей		34	<i>Voinova V.Yu., Vorsanova S.G., Yurov Yu.B., Yurov I.Yu.</i> An algorithm for the diagnosis of X-linked intellectual disability in children
<i>Воронкова А.С., Литвинова Н.А., Николаева Е.А., Сухоруков В.С.</i> Редкие варианты митохондриальной ДНК у ребенка с энцефаломиопатией		42	<i>Voronkova A.S., Litvinova N.A., Nikolaeva E.A., Sukhorukov V.S.</i> Rare variants of mitochondrial DNA in a child with encephalomyopathy
<i>Семьячкина А.Н., Близнетц Е.А., Воинова В.Ю., Боченков С.В., Харабадзе М.Н., Николаева Е.А., Поляков А.В.</i> Синдром Билса (врожденная контрактурная арахнодактилия) у детей: клиническая симптоматика, диагностика, лечение и профилактика		47	<i>Semyachkina A.N., Bliznets E.A., Voinova V.Yu., Bochenkov S.V., Kharabadze M.N., Nikolaeva E.A., Polyakov A.V.</i> Beals syndrome (congenital contractural arachnodactyly) in children: Clinical symptoms, diagnosis, treatment, and prevention
	<b>ПУЛЬМОНОЛОГИЯ</b>		<b>PULMONOLOGY</b>
<i>Павлинова Е.Б., Сафонова Т.И., Киришина И.А., Мингаирова А.Г., Власенко Н.Ю., Полянская Н.А.</i> Возможности компьютерной бронхофонографии в диагностике нарушений функции внешнего дыхания у больных муковисцидозом		52	<i>Pavlinova E.B., Safonova T.I., Kirshina I.A., Mingairova A.G., Vlasenko N.Yu., Polyanskaya N.A.</i> Possibilities of computed bronchophonography in the diagnosis of external respiratory dysfunctions in patients with cystic fibrosis
<i>Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Швец О.В., Лев Н.С., Костюченко М.В., Зимин С.Б.</i> Синдром Ди Джорджи в практике детского пульмонолога		57	<i>Dyakova S.E., Mizernitsky Yu.L., Shvets O.V., Lev N.S., Kostyuchenko M.V., Zimin S.B.</i> DiGeorge syndrome in the practice of a pediatric pulmonologist
<i>Иванова Н.А.</i> Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни		64	<i>Ivanova N.A.</i> Recurrent bronchial obstruction and asthma in children during the first five years of life

**КАРДИОЛОГИЯ**

*Черных Н.Ю., Грознова О.С., Довгань М.И., Подольский В.А.*  
Изменение деформации миокарда как ранний маркер миокардиальной дисфункции при гипертрофической кардиомиопатии у детей

*Дубовая А.В.*  
Современные подходы к оценке качества жизни детей с аритмиями

**НЕФРОЛОГИЯ**

*Кириллов В.И., Богданова Н.А., Никитина С.Ю.*  
Диагностическая значимость определения цитокинов мочи при заболевании мочевой системы у детей

**ФТИЗИАТРИЯ**

*Романова М.А., Антонов О.В., Мордык А.В., Мерко Е.А.*  
Туберкулез и сопутствующие заболевания у детей во временном и возрастном аспектах

*Клевно Н.И., Севостьянова Т.А.*  
Оценка эффективности противотуберкулезной вакцинации у детей, родившихся у женщин с ВИЧ-инфекцией

**ОБМЕН ОПЫТОМ**

*Асманов А.И., Пивнева Н.Д.*  
Дисфункция слуховой трубы у детей после оперативных вмешательств в области носоглотки

*Коденцова В.М.*  
Обогащенные витаминами продукты прикорма в питании детей раннего возраста

**В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

*Белуsoва Е.Д., Влодавец Д.В., Пивоварова А.М., Катышева О.В., Дорофеева М.Ю.*  
Таргетная терапия туберозного склероза

*Шарахова Е.В., Сарап Л.Р.*  
Эффективность топических средств в терапии герпетической инфекции у детей

*Тарасова О.В., Гмошинская М.В., Сенцова Т.Б., Денисова С.Н., Ревякина В.А., Ильенко Л.И., Белицкая М.Ю.*  
Возможности антенатальной профилактики пищевой аллергии у детей раннего возраста

**XIII РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
«ПЕДИАТРИЯ И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ  
В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ»****CARDIOLOGY**

70 *Chernykh N. Yu., Groznova O. S., Dovgan M. I., Podolsky V. A.*  
A change in myocardial deformity as an early marker for myocardial dysfunction in children with hypertrophic cardiomyopathy

75 *Dubovaya A. V.*  
Modern approaches to assessing the quality of life in children with arrhythmias

**NEPHROLOGY**

82 *Kirillov V. I., Bogdanova N. A., Nikitina S. Yu.*  
Diagnostic value of determination of urine cytokines in children with urinary tract diseases

**PHTHISIOLOGY**

89 *Romanova M. A., Antonov O. V., Mordyk A. V., Merko E. A.*  
Tuberculosis and comorbidity in children in time and age aspects

93 *Klevno N. I., Sevostyanova T. A.*  
Evaluation of the efficiency of antituberculosis vaccination in children born to HIV-infected women

**EXCHANGE OF EXPERIENCE**

97 *Asmanov A. I., Pivneva N. D.*  
Eustachian tube dysfunction in children after surgical interventions into the nasopharynx

102 *Kodentsova V. M.*  
Vitamin-fortified complementary foods for infant nutrition

**GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER**

106 *Belousova E. D., Vlodavets D. V., Pivovarova A. M., Katysheva O. V., Dorofeeva M. Yu.*  
Targeted therapy for tuberous sclerosis complex

113 *Sharakhova E. V., Sarap L. R.*  
Efficacy of topical agents in the therapy of herpes infection in children

118 *Tarasova O. V., Gmshinskaya M. V., Sentsova T. B., Denisova S. N., Revyakina V. A., Iliencko L. I., Belitskaya M. Yu.*  
Possibilities of antenatal prevention of food allergy in young children

**13<sup>TH</sup> RUSSIAN CONFERENCE ON PEDIATRICS  
AND PEDIATRIC SURGERY IN THE VOLGA  
FEDERAL DISTRICT**

## Е. С. Кешишян

24 июля 2016 г. — юбилей у руководителя отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, доктора медицинских наук, профессора Елены Соломоновны Кешишян, хотя, глядя на эту элегантную, изящную, полную жизненной энергии женщину, почти невозможно представить, что ею пройден достаточно долгий путь.

Е.С. Кешишян закончила педиатрический факультет II Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова в 1979 году и сразу была зачислена в интернатуру по педиатрии, после чего работала неонатологом в родильном доме и отделении выхаживания новорожденных Московской городской клинической больницы № 7.

В 1987 г. Е.С. Кешишян была принята по конкурсу на должность младшего научного сотрудника отдела физиологии и патологии новорожденных Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ; с 1990 по 1998 г. работала в должности старшего научного сотрудника отдела, а с 1998 г. являлась руководителем отделения коррекции развития недоношенных детей. Созданный по инициативе Елены Соломоновны Кешишян и при ее непосредственном участии Центр коррекции развития детей раннего возраста являлся уникальной, а с 1998 г. — практически единственной в России медицинской структурой, оказывающей как амбулаторную так и стационарную помощь глубоко недоношенным детям и ведущей мониторинг здоровья недоношенных детей. Создание Центра позволило многочисленным семьям, имеющим детей, рожденных раньше срока, обрести квалифицированную медицинскую помощь, базирующуюся на результатах многочисленных международных клинических исследований, а также с учетом всех инноваций в области выхаживания недоношенных детей.

Со студенческой скамьи Е.С. Кешишян активно занимается научными исследованиями. В 1990 г. она защитила кандидатскую диссертацию на тему «Значение внутриутробного инфицирования хламидиями в формировании инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных детей», в 1996 г. — докторскую диссертацию на тему «Клиника, лечение и прогнозирование осложнений при продленной искусственной вентиляции легких у детей». В 2005 г. Елене Соломоновне было присвоено звание профессора.

Е.С. Кешишян — автор более 300 печатных работ, в том числе 3 монографий, имеет 2 патента на изобретение. Елена Соломоновна активно участвует в работе российских и зарубежных педиатрических конгрессов и съездов, проводит просветительскую работу и обучение родителей. Кроме того, Елена



Соломоновна является руководителем семинара «Ребенок первого года жизни — физиология и патология», проводимого для врачей детских поликлиник Москвы и Московской области. С 1998 г. Е.С. Кешишян — член Американской ассоциации врачей, занимающихся проблемами развития детей. Елена Соломоновна активно участвует в программе ВОЗ по внедрению интегрированного подхода ведения детей раннего возраста в первичном звене здравоохранения. Профессор Е.С. Кешишян много лет входит в состав редколлегии журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии», при этом являясь одним из самых неутомимых, активных, скрупулезных и авторитетных экспертов в своей области.

Врач высшей категории, Е.С. Кешишян постоянно совмещает практическую деятельность с проведением клинических исследований. Под ее руководством выполнено 8 кандидатских диссертаций.

Талантливый ученый, прекрасный практикующий врач, Елена Соломоновна Кешишян является добросовестным, чутким, внимательным руководителем, настоящим учителем и примером для подражания, всегда готовым прийти на помощь в сложных рабочих и жизненных ситуациях. Она всегда корректна, ласкова и необыкновенно тактична по отношению к своим маленьким пациентам и их родителям. Вместе с тем, она высокопрофессиональный и всегда предельно собранный врач.

В эту юбилейную дату от всей души поздравляем Елену Соломоновну, желаем ей здоровья, любви, счастья, красоты и творческих успехов!

*Сотрудники отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста, коллектив ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, редколлегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии»*

## Достижения и перспективы в области профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей

В.А. Аксенова

НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Россия

## Advances and Prospects in the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Tuberculosis in Children

V.A. Aksenova

Research Institute of Phthisiopulmonology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Изучены основные эпидемиологические показатели по туберкулезу у детей и подростков в России за последнее двадцатилетие. Дана характеристика работы в группах риска и проанализирована ее эффективность. Подведен итог внедрения методики выявления туберкулеза у детей с использованием инновационных технологий в том числе в условиях скринингового обследования детского населения начиная с 8-летнего возраста.

Определены новые проблемы во фтизиопедиатрии, связанные с появлением множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, с развитием ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом и необходимостью пересмотра подходов к профилактике в группах риска и лечению больных туберкулезом детей. Показана важность проблемы туберкулеза у детей и необходимость продолжения исследований.

**Ключевые слова:** дети, туберкулез, множественная лекарственная устойчивость микобактерии туберкулеза, ВИЧ-инфекция, скрининг, проба Манту, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, группы риска.

**Для цитирования:** Аксенова В.А. Достижения и перспективы в области профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 6–13. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-6-13

The main epidemiological indicators of tuberculosis were studied in children and adolescents in Russia over the past two decades, the work done in groups at risk for the disease was characterized, and its efficiency was analyzed. The results of introducing a procedure to detect tuberculosis in children were summarized using innovative technologies both in the antituberculosis service and during screening of the pediatric population older than 8 years of age.

The author defined new problems in phthisiopediatrics with the advent of multidrug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, HIV infection in patients with tuberculosis and with the necessity of revising the approaches to preventing it in the risk groups and to treating children with this disease. She showed the importance of the tuberculosis problem and the need for continuing researches of these issues.

**Keywords:** children, tuberculosis, multiple drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*, HIV infection, screening, Mantoux test, recombinant tuberculosis allergen test, risk groups.

**For citation:** Aksenova V.A. Advances and Prospects in the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Tuberculosis in Children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 6–13 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-6-13

Туберкулез — широко распространенное в мире инфекционное заболевание. По данным ВОЗ, около 1/3 населения земного шара инфицированы микобактерией туберкулеза. Большая часть инфицированных людей переносит латентные формы туберкулеза. Активация латентной инфекции происходит в условиях иммунодефицитного состояния (стресс, голодание, длительная глюкокортикоидная терапия, ВИЧ-инфекция и др.). В свою очередь, возбудитель инфекции — микобактерия туберкулеза — способствует дальнейшему углублению иммунодефицита [1]. Все это приводит к сохранению актуальности проблемы туберкулеза, несмотря на все проводимые мероприятия в борьбе с данной инфекцией. Около

миллиона заболевших — дети в возрасте до 15 лет, или 11% всех новых случаев заболевания. В разных странах на долю детей приходится от 3 до 25% общего числа заболевших туберкулезом [2].

Заболеваемость детей туберкулезом считается важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим общую эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в регионе. Это связано с тем, что туберкулез у детей возникает чаще непосредственно после контакта с источником инфекции. К сожалению, в России смена общественно-политического строя коренным образом повлияла на социально-экономическую ситуацию. Произошедшие перемены не могли не сказаться негативным образом на заболеваемости туберкулезом. При этом дети, как наиболее уязвимая группа населения, ответили увеличением числа больных туберкулезом начиная с 1990 г. На первых этапах наблюдался рост заболеваемости туберкулезом во всех группах населения,

© Аксенова В.А., 2016

Адрес для корреспонденции: Аксенова Валентина Александровна — д.м.н., проф., рук. детско-подросткового отдела НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова  
103030 Москва, ул. Достоевского, д. 4. E-mail: v.a.aksenova@mail.ru

независимо от возраста и социального статуса — это можно было объяснить тяжелыми экономическими условиями. В последующем улучшение уровня жизни населения и внимание со стороны государства к данной проблеме привели к стабилизации показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза. Далее появились новые проблемы, в том числе как следствие происходивших перемен — появление туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и увеличение числа лиц с хроническим течением заболевания, излечение которых сопряжено с большими трудностями.

Общеизвестно, что борьба с заболеваемостью туберкулезом основывается на трех принципах: во-первых, быстром и раннем установлении диагноза; во-вторых, незамедлительном начале эффективного лечения, которое должно мониторироваться на протяжении жизни, и, в-третьих, прекращении передачи инфекции. Без решения этих проблем остановить распространение инфекции невозможно. Каково же положение с заболеваемостью туберкулезом в настоящее время в России? Какова эпидемиологическая ситуация? И что нового появилось в научных исследованиях во фтизиопедиатрии? Этим вопросам посвящено настоящее исследование.

Цель — определить особенности туберкулеза у детей в России в настоящее время, наметить новые подходы к профилактике и раннему выявлению туберкулеза.

В современной фтизиатрии активно используются новые научно-технические достижения для ранней диагностики заболевания: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, иммунологические тесты *in vivo* и *in vitro*, ускоренные методы бактериологического подтверждения туберкулеза. Это способствует улучшению работы по раннему выявлению заболевания. Однако необходимо преодолеть объективные трудности, связанных с правильной интерпретацией получаемых данных, что напрямую влияет на показатели заболеваемости туберкулезом детей.

Один из наиболее сложных вопросов, которые нам необходимо было решить, — выяснить истинную эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в стране и определить факторы, на нее влияющие. Для этого проведен анализ эпидемиологических показателей по туберкулезу (источники: формы Федерального статистического наблюдения № 8 и № 33, формы № 1 и № 4) в период с 1990 по 2015 г. в целом по Российской Федерации.

Регистрируемая заболеваемость туберкулезом детей 0–14 лет за данный период имела значительные колебания: на первом этапе отмечен рост ее показателей более чем в 2 раза к 2002 г. (с 9,4 до 19,1 на 100 000 детского населения). В последующие 5 лет показатель заболеваемости практически не менялся, отмечались лишь небольшие колебания от 16,2 до 16,4

на 100 000 в пределах 95% доверительного интервала (ДИ). К 2008 г. заболеваемость снизилась до 15,3 на 100 000 детского населения. Последующие два года вновь отмечено стабильное увеличение показателя регистрируемой заболеваемости детей туберкулезом с 14,6 на 100 000 детей в 2009 г. до 16,6 на 100 000 детей в 2012 г. (3688 детей 0–14 лет с впервые выявленным туберкулезом). Лишь в последующие годы отмечена четкая тенденция к уменьшению числа выявленных детей с локальными формами туберкулеза.

Изучение возрастной динамики заболеваемости туберкулезом детей выявило преобладание среди заболевших детей 5–6 лет. Это связано, как правило, с наиболее качественным профилактическим обследованием перед поступлением в школу и необходимостью отбора детей для ревакцинации БЦЖ. Данный факт подтверждается особенностью течения туберкулеза у детей на фоне качественной вакцинопрофилактики со склонностью к «самоизлечению» и последующим формированием мелких петрификатов в лимфатических узлах и легочной ткани при недостаточно качественных профилактических осмотрах детского населения. Дети с остаточными посттуберкулезными изменениями выявляются только в связи с положительной чувствительностью к туберкулину при пробе с 2 ТЕ стандартного туберкулина и при использовании других иммунологических методов диагностики. В целом, по стране ежегодно регистрируется около 1500 детей 0–14 лет с остаточными посттуберкулезными изменениями. Однако в последние 4 года отмечена тенденция к увеличению числа таких детей (что можно объяснить улучшением работы фтизиатров по выявлению туберкулеза с использованием инновационных технологий). Только в 2015 г. выявлено 2776 детей с туберкулезом в фазе обратного развития (рис. 1).



Рис. 1. Динамика выявления детей 0–14 лет с активным туберкулезом и кальцинатами в РФ. (Составлено автором).

Таким образом, изучение официальных государственных статистических показателей по заболеваемости туберкулезом детей за последние два десятилетия показало, что если на первом этапе увеличение числа больных детей можно было объяснить только ухудшением экономических условий в стране,

то в последующем на фоне снижения показателей заболеваемости взрослого населения продолжающееся увеличение числа выявленных больных детей как с активным процессом, так и с туберкулезом в фазе обратного развития (с посттуберкулезными петрификатами) не может характеризовать эпидемиологическую ситуацию в стране, а больше свидетельствует о дефектах работы при скрининговых обследованиях детского населения на туберкулез.

В России последние 60 лет существует единая схема выявления туберкулеза у детей путем скринингового обследования всего детского населения методом туберкулинодиагностики с последующим обследованием у фтизиатра только лиц с положительными результатами на 2 ТЕ стандартного туберкулина как группы риска по заболеванию. Данные дети наблюдаются у фтизиатра в течение года и получают специфическую химиопрофилактику. На этапах внедрения этой схемы в сочетании с появлением противотуберкулезных препаратов, широко развитой системой изоляции и длительного лечения взрослых больных туберкулезом наблюдалось ежегодное снижение показателей заболеваемости туберкулезом в стране. В последующем, при появлении новых факторов риска, способствующих распространению туберкулеза в стране (появление ВИЧ, туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, увеличение числа лиц с аутоиммунными и аллергическими заболеваниями и др.), данная схема скрининга детского населения на туберкулез не позволяла своевременно и качественно проводить противотуберкулезную работу.

Из всего вышесказанного следует, что туберкулез у детей и подростков в современных условиях остается серьезной проблемой. Сохраняющиеся высокие показатели заболеваемости, особенно в группах риска по туберкулезу, требуют как пересмотра существующих принципов формирования групп риска, так и серьезной коррекции всей системы противотуберкулезной помощи детям и подросткам.

Развитие генной инженерии, иммунологии, алергологии, молекулярной биологии в конце прошлого века позволило расшифровать механизм пробы Манту. Установлено, что туберкулин представляет собой суммарный экстракт антигенов *M.tuberculosis*, это определяет низкий уровень специфичности пробы. Обнаружить антигены, присущие только *M.tuberculosis*, удалось после завершения исследования по первичной структуре ее генома [3]. После того, как рядом исследований в области молекулярной биологии у микобактерий были установлены гены, делегированные у микобактерий вакцинного штамма *M.bovis* (BCG), область RD1 и специфичные в отношении микобактерий туберкулеза, были клонированы и получены соответствующие белки, в частности ESAT-6 и CFP-10. При использовании рекомбинантных антигенов ESAT-6 и CFP-10, специфично

присутствующих в *M.tuberculosis*, но отсутствующих у *M.bovis* (BCG) и у большинства непатогенных микобактерий, были созданы тесты для диагностики туберкулезной инфекции. За последние 7 лет в практику противотуберкулезной службы внедрены тесты QuantiFERON (QFT), T-SPOT.TB, «Тубиферон», основанные на применении Т-клеток, их продукции интерферона- $\gamma$  (IGRA — Interferon-Gamma Release Assays) [4–7].

В 2008 г. в НИИ молекулярной медицины ММА им. И.М. Сеченова был разработан новый препарат для алергодиагностики туберкулеза — алерген туберкулезный рекомбинантный (АТР), кожный диагностический тест [8–11]. Производитель ЗАО «ЛЕККО», Россия. Регистрационный номер: ЛСР-006435/08. Представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL 21 (DE3) /CFP-ESAT. Содержит два связанных между собой антигена — CFP-10 и ESAT-6, присутствующих в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза, в том числе *M.tuberculosis* и *M.bovis*. Эти антигены отсутствуют в штаммах *M.bovis* (BCG), включая российский, из которого готовятся вакцины туберкулезные — БЦЖ и БЦЖ-М. Тест внедрен в работу противотуберкулезной службы с 2009 г. [12, 13]. Оценка эффективности применения алергена туберкулезного рекомбинантного в разных клинических ситуациях позволила обосновать возможность замены традиционной туберкулинодиагностики на диагностику алергеном туберкулезным рекомбинантным при массовом скрининге детей и подростков на туберкулезную инфекцию [9, 11, 14–18].

Поэтому в России наиболее перспективным для проведения скрининговых обследований населения на туберкулез является данный инновационный метод диагностики, который прост в постановке и не требует дополнительных затрат на дорогостоящее лабораторное оборудование. По итогам внедрения приказа Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109» в 2010 г. в 37 регионах РФ, а с 2011 г. во всех регионах страны данный метод стал использоваться при диагностике туберкулеза в условиях противотуберкулезной службы [8, 19].

С целью изучения результатов внедрения пробы с алергеном туберкулезным рекомбинантным как метода обследования на наличие туберкулезного процесса в группах риска нами проведено широкомасштабное ретроспективное сплошное наблюдение на 65 территориях РФ ( $n=2262194$ ) с 2010 по 2012 г. Возраст пациентов составил от 0 до 17 лет. Больных активным туберкулезом (I группа диспансерного учета, ГДУ) было 7631, пациентов с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (III А ГДУ) — 2573, пациентов VI ГДУ — 595129.

Пациентов группы риска на участке педиатра обследовано 154418 на 26 территориях РФ. В эту группу вошли дети с хроническими неспецифическими заболеваниями (сахарный диабет, воспалительные заболевания органов дыхания, мочевого пузыря и др.). Изучены результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и частота выявления туберкулеза с использованием этого метода. Положительные реакции составили от 10,8 до 14,1%. За этот период выявление больных туберкулезом детей при помощи пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным составило 0,2%. Частота выявления туберкулеза среди лиц с положительными реакциями на пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным составила в 2010 г. 2,1%, в 2011 г. — 1,3%, в 2012 г. — 1,6% (табл. 1).

Таким образом, нами доказано, что внедрение нового инновационного метода обследования детей с целью идентификации туберкулезной инфекции и выявления локальных форм туберкулеза дает возможность формирования на участке фтизиатра групп наиболее высокого риска заболевания туберкулезом и обеспечивает проведение эффективного профилактического лечения среди лиц, наблюдающихся у фтизиатра в группах риска. Полученные результаты дали нам основание для дальнейшего внедрения пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в России как скринингового метода обследования на туберкулез всего детского населения старше 8 лет взамен общепринятой туберкулинодиагностики, что может позволить сократить ненужные расходы на обследование населения, значительно повысить качество диагностики туберкулезной инфекции и улучшить ситуацию по заболеваемости туберкулезом в целом.

С этой целью мы изучили эффективность применения для массовой диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков кожных проб Манту и с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в условиях общей лечебной сети одного из регионов страны (Ставропольского края) и оценили отдаленные результаты применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для скрининга туберкулезной инфекции. Период проведения исследования 2011–2015 гг. Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, одобрены комитетом по этике ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Минздрава России. Работа являлась фрагментом выполняемых в указанном учреждении исследований по теме: «Совершенствование противотуберкулезной помощи в России», номер государственной регистрации 01.2.012.61655. Объектом исследования были дети в возрасте от 8 до 17 лет, учащиеся города Ставрополя. За период с 2012 по 2015 гг. пробами Манту и с аллергеном туберкулезным рекомбинантным обследованы 97634 человека. Нами также ретроспективно, сплошным методом оценены изменения численности и структуры контингентов, наблюдаемых на одном фтизиатрическом участке в противотуберкулезном диспансере, при использовании различных схем иммунодиагностики туберкулеза у детей старше 8 лет. Всего на данном участке в 2011 г. зарегистрированы 9334 ребенка в возрасте от 0 до 17 лет, в 2012 г. — 10352, в 2013 г. — 10337. На диспансерном учете у фтизиатра в группах риска по заболеванию туберкулезом состояли 437, 315 и 310 человек соответственно в 2011–2013 гг. В 2011 г. дети обследовались по традиционной методике. При скрининге с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в 2012 г. обследовано 4745 школьников, в 2013 г. — 4691.

Длительность применения скрининга с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в условиях общей лечебной сети в Ставрополе составляла 4 года, что позволило в заключение нашего исследования провести оценку отдаленных результатов применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для скрининга туберкулезной инфекции по случаям пропуска локальных форм туберкулеза. По нашим данным, при переходе на новую схему иммунодиагностики туберкулеза у школьников старше 8 лет уменьшается общее количество детей, состоящих на диспансерном учете у фтизиатра, с 4,6% всего детско-подросткового населения до 3%. Практически в 3 раза уменьшилось число детей в возрасте от 8 до 17 лет, взятых под наблюдение фтизиатра по результатам массового осмотра. Если при работе по традиционной методике шестая группа состояла в основном из VI А ГДУ (впервые инфицированные микобактерией туберкулеза), то при диагностике с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в поле зрения фтизиатра попадают в 94,2% случаев давно инфицированные дети и подростки. Фактически мы имеем дело с новой группой риска заболевания туберкулезом.

Таблица 1. Результаты обследования детей и подростков при помощи аллергена туберкулезного рекомбинантного на 65 территориях РФ (2010–2012 гг.)

Результат	Год			Всего (n=2262194)
	2010 г. (n=449353)	2011 г. (n=868606)	2012 г. (n=950235)	
Положительные реакции	48735 (10,8)	122758 (14,1)	129012 (13,6)	300505 (13,3)
Выявлено больных	1033 (0,2)	1598 (0,2)	2109 (0,2)	4740 (0,2)

Примечание. Представлено количество детей, абс. (%).

**Таблица 2. Результаты обследования детей и подростков при помощи аллергена туберкулезного рекомбинантного на 65 территориях РФ (2010–2012 гг.)**

Год наблюдения/метод скрининга	+ ПМ, + АТР, % от обследованных	Подлежат наблюдению ПТД, % от обследованных	Выявлено локальных форм туберкулеза, % от групп риска
2011/ПМ	93	2,1	0,14
2012/АТР	0,85	0,85	13,6
2013/АТР	0,7	0,4	14,1
2014/АТР	1,1	0,6	11,5
2015/АТР	1,0	0,7	6,7

*Примечание.* ПМ – проба Манту; АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный; ПТД – противотуберкулезный диспансер.

Оценка результатов применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для скрининга туберкулезной инфекции в Ставрополе в динамике на протяжении 4 лет представлена в табл. 2. Число детей в возрасте 8–17 лет, положительно реагирующих на указанную пробу при проведении массовых обследований, оставалось стабильным (от 0,85 до 1,0%, статистически незначимо). Число детей в возрасте 8–17 лет, взятых под диспансерное наблюдение в группу риска развития туберкулеза по результатам массовых обследований с применением пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, также стабильно.

Состав школьников год от года меняется. За время нашего исследования каждый год 1/4 детей принимали участие в скрининговом обследовании впервые по достижении школьного возраста. Заболевание туберкулезом выявлялось лишь у школьников, принимающих участие в скрининге с аллергеном туберкулезным рекомбинантным впервые. Всем школьникам с положительным результатом скрининга было проведено контролируемое превентивное лечение. При этом отмечена отчетливая тенденция к уменьшению доли выявленной специфической патологии при применении новой методики скрининга на протяжении нескольких лет (от 13,6 до 6,7%;  $p=0,0216$ ). Случаев пропуска локальных форм туберкулеза при оценке отдаленных результатов применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для скрининга туберкулезной инфекции у детей по достижении ими подросткового возраста при флюорографическом обследовании выявлено не было.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что продолжающийся рост заболеваемости туберкулезом детей в России в последние годы с последующим снижением ее показателей к 2015 г. произошел благодаря внедрению новых методик диагностики в детском возрасте в регионах страны. Переход на скрининг с аллергеном туберкулезным рекомбинантным всего детского населения старше 8 лет позволяет улучшить качество ранней диагностики туберкулеза, способствует более полноценному лечению различных проявлений туберкулезной

инфекции у детей и подростков и повышению эффективности противотуберкулезной помощи детям и подросткам в целом.

Следующей требующей решения важной научной проблемой у фтизиатров всего мирового сообщества является множественная лекарственная устойчивость микобактерий при заболевании туберкулезом и ВИЧ-инфекция [10, 20]. При изучении структуры впервые выявленного туберкулеза у детей в России нами установлено, что клинические формы заболевания характеризуются преобладанием поражения внутригрудных лимфатических узлов без вовлечения в процесс легочной ткани. Поэтому доля бактериовыделителей среди детей 0–14 лет составляет не более 4%. Несмотря на то что число детей и подростков с бактериовыделением невелико, доля лиц, выделяющих микобактерии с множественной лекарственной устойчивостью, среди них высока, и в 2015 г. она составила 32,5%. На этом фоне число заболевших детей из туберкулезных очагов достигло 530 в 2015 г. (1/10 всех заболевших детей, количество непродетворенных случаев заболевания туберкулезом — 9,9%). Показатель заболеваемости детей из контактов с бактериовыделителями в последние годы превысил заболеваемость в этих возрастных группах в целом по России в 30 раз. Этот факт свидетельствует о появлении новой проблемы детского туберкулеза, требующей пересмотра подходов к лечению детей, даже при малых формах заболевания и без бактериовыделения.

По данным наших исследований, проведенных на базе клиники НИИ фтизиопульмонологии (НИИФП) «Первого МГМУ имени И.М. Сеченова», установлено: чаще всего дети и подростки заболевали при внутрисемейном контакте: в 51,8 и 80,4% случаев соответственно, причем в 19,3% случаев это были семейные очаги «смерти» от туберкулеза. Хотя периодические контакты также представляют потенциальную эпидемическую опасность: последние были отмечены у 37,0% детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом и у 19,6% заболевших подростков (по проведенному ретроспективному анализу историй болезней 203 подростков, лечившихся в НИИФП в период 2001–2005 гг.).

Дети с лекарственно-устойчивым туберкулезом (65 детей в возрасте 3–15 лет, лечившихся в НИИФП в период 2001–2008 гг.) практически в 100% случаев находились до выявления заболевания в очагах инфекции. Кроме того, установлено, что определенную роль в развитии у ребенка туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий играет факт пребывания его в очаге с проживанием больного, выделяющего устойчивые к действию противотуберкулезных препаратов штаммы *M.tuberculosis*, — более половины заболевших детей имели в анамнезе контакт с больным с установленной множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. При этом спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у ребенка совпадал таковым у источника инфекции, а в отдельных случаях даже был шире (рис. 2). Кроме того, было показано, что пребывание ребенка в очаге «смерти» от туберкулеза увеличивает риск развития туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий в 2,7 раза, в условиях множественных контактов с бактериовыделителями — в 2,6 раза. Это закономерно, ведь инфицирование происходит наиболее вирулентными штаммами микобактерий туберкулеза, практически всегда с устойчивостью к противотуберкулезным препаратам.

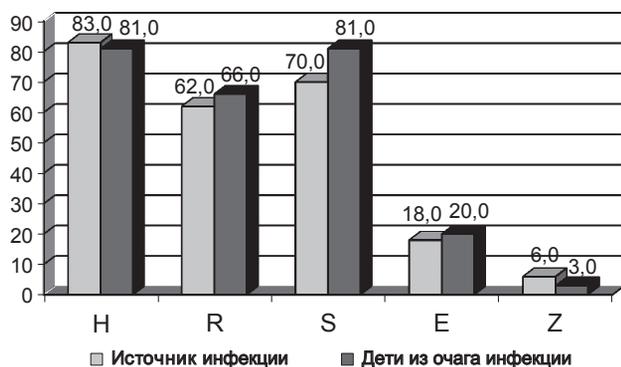


Рис. 2. Спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к препаратам первого ряда у источника инфекции в очаге и у детей из очага туберкулезной инфекции. (Составлено автором)

Необходимо отметить, что большая часть (46%) детей до выявления заболевания находились в контакте 5 лет и более, 21% выявленных больных — в течение 2–3 лет и только 33% пациентов были выявлены в течение первого года нахождения в очаге инфекции. Видимо, фтизиатры недостаточно эффективно проводят работу как по выявлению самих очагов инфекции, так и по профилактике заболевания в очагах. Об этом говорит тот факт, что очаги (с детьми, заболевшими туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий) были представлены в 61,1% случаев больными с хроническими формами туберкулеза, в 5,0% — лицами с рецидивами туберкулеза и лишь в 33,9% случаев — с впервые выявленным туберкулезом.

Конечно, позднее выявление заболевания приводило к более тяжелому течению туберкулеза. Так, у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом деструктивные изменения в легочной ткани встречались почти в 2 раза чаще (в 46,9% случаев), чем у детей с сохраненной чувствительностью микобактерии к противотуберкулезным препаратам (в 25,8%;  $p < 0,05$ ). Контакт с больным туберкулезом достоверно чаще был установлен у подростков с распространенными формами туберкулеза, чем у подростков с ограниченными формами (70,5 и 58,3% соответственно;  $p < 0,01$ ). Причем распространенные специфические процессы диагностировались у подавляющего большинства подростков из очагов «смерти» (77,3%) и из семейных контактов с бактериовыделителями (74,5%).

Таким образом, не вызывает сомнения, что контакт с больным туберкулезом, особенно внутрисемейный, играет значимую роль в возникновении туберкулеза у детей и подростков, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий к противотуберкулезным препаратам.

Острой проблемой в стране становится заболеваемость детей туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Уровень распространения как туберкулеза, так и ВИЧ-инфекции среди детей 0–14 лет является отражением напряженности эпидемиологической ситуации по данным заболеваниям. В этом плане очень важны мероприятия по выявлению детей, больных как туберкулезом, так и ВИЧ-инфекцией, находящихся в контакте.

Ежегодно, согласно форме № 61, в РФ регистрируется от 720 до 800 детей 0–14 лет с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией. Показатель регистрируемой заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди детей в возрасте 0–14 лет составлял в 2012 г. 3,5 (95% ДИ 3,2–3,7) на 100 000 детского населения (в 17,8 раза меньше, чем у лиц старше 14 лет, — 62,0 на 100 000). При этом нужно отметить значительное превышение (в 7 раз) значения показателя для детей 0–7 лет по сравнению с детьми 8–14 лет: 5,6 (95% ДИ 5,2–6,0) и 0,8 (95% ДИ 0,6–1,0) на 100 000 соответственно.

Роль очага туберкулезной инфекции в развитии туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией, мы попытались установить в собственном исследовании с участием 166 детей 0–14 лет с сочетанной инфекцией. В табл. 3 и 4 представлены частота и характер установленных контактов у детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Контакт с больным туберкулезом установлен более чем у 70% детей с сочетанной патологией.

В подавляющем большинстве (90,8%) случаев заболевшие туберкулезом дети с ВИЧ-инфекцией были из родственного (постоянного) контакта, из них в 79% случаев туберкулезом были больны родители. Причем источником заражения чаще являлись матери, нежели отцы: 36% против 16% ( $p < 0,05$ ). Этот факт можно объяснить наличием ВИЧ-инфекции

**Таблица 3. Частота установленных контактов у детей, больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (n=166), абс. (%)**

Контакт не установлен	Контакт установлен	Характер контакта*	
		МБТ (-)	МБТ (+)
47 (28,3)	119 (71,7)	38 (32,0)	81 (68,0)

*Примечание.* \* – процент от числа известных контактов.  
МБТ – микобактерия туберкулеза.

**Таблица 4. Характеристика установленных контактов у детей, больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, абс. (%)**

Характеристика установленных контактов								Из них из очага «смерти»
семейный			родственный		множественный	непостоянный (друзья, квартирный)	Всего детей	
мать	отец	мать+отец	бабушка, дедушка	тетя, дядя				
43 (36,0)	19 (16,0)	15 (12,6)	7 (5,9)	7 (5,9)	17 (14,4)	11 (9,2)	119 (100)	26 (22)

преимущественно у матерей больных туберкулезом детей, а ВИЧ-инфекция, как известно, является мощным фактором риска развития заболевания лиц, инфицированных микобактерией.

Таким образом, как оказалось, общая «беда» для всех детей, заболевших туберкулезом (без ВИЧ-инфекции, с ВИЧ-инфекцией), — не только контакт с больными туберкулезом, но и дефекты диспансерного наблюдения за детьми в очагах инфекции.

**Заключение**

Проведенный анализ эпидемиологической ситуации в стране показал, что туберкулез у детей в настоящее время приобрел отличия по сравнению с предыдущими годами. Наблюдается четкая тенденция преобладания малых его форм без поражения легочной ткани и со склонностью к самопроизвольному излечению. На этом фоне появились новые группы риска по развитию заболевания и проблемы с лечением детей из очагов, особенно с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии и ВИЧ-инфекцией, при сохраняющихся высоких показателях заболеваемости детей из очагов туберкулезной инфекции.

Опыт использования современных инновационных диагностических методик раннего выявления туберкулеза и отбора групп риска для проведения

превентивного лечения и углубленного обследования в России показал их высокую эффективность и необходимость широкого внедрения. Приоритетом должна стать первичная вакцинопрофилактика в раннем детском возрасте и активное выявление туберкулезного процесса инновационными диагностическими методами у детей школьного и подросткового возраста. Скрининг с использованием аллелгена рекомбинантного для детского населения старше 8 лет позволяет уже на этапе общей лечебной сети целенаправленно выделить группы наиболее высокого риска заболевания туберкулезом.

По результатам данного широкомасштабного исследования в России в настоящее время пересмотрены подходы к раннему выявлению туберкулеза у детей и профилактическому лечению детей из групп высокого риска заболевания туберкулезом, согласно которым для лечения отобраны только наиболее угрожаемые по развитию заболевания пациенты. Изданы Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции в России и приказ Минздрава РФ № 951 [8].

Все вышеизложенное обосновывает необходимость пересмотра общепринятых противотуберкулезных мероприятий как в общей педиатрической службе, так и в работе фтизиатра.

*(Конфликт интересов не представлен)*

**ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)**

1. *Аксенова В.А.* Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России. Пробл туберкулеза 2002; 1: 6–9. (Aksenova V.A. Infection and the incidence of children with tuberculosis as an indicator of the overall epidemiological situation of tuberculosis in Russia. Problemy tuberkuleza 2002; 1: 6–9. (in Russ))
2. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг.: аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации и в мире. М., 2015; 298. (Tuberculosis in the Russian Federation, 2012/2013/2014 years: analytical review of tuberculosis statistical indicators used in the Russian Federation and worldwide. Moscow, 2015; 298. (in Russ))
3. *Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al.* Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. Nature 1998; 393: 537–544.
4. *Arend S.A., Franken W.P., Aggerbeck H. et al.* Double-blind randomized Phase I study comparing rdESAT-6 to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculosis infection. Tuberculosis 2008; 88: 249–261.
5. *Brosch R., Gordon S.V., Billault A. et al.* Use of Mycobacterium

- tuberculosis H37Rv bacterial artificial chromosome library for genome mapping, sequencing, and comparative genomics. *Infect Immun* 1998; 66: 2221–2229.
6. *Harboe M., Oettinger T., Wiker H.G. et al.* Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect Immun* 1996; 64: 16–22.
  7. *Dfel P., Nienhaus A., Loddenkemper R.* Cost effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germane. *Chest* 2007; 131: 1424–1434.
  8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»; <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc> (Order of the RF Ministry of Health on December 29, 2014 № 951 «On Approval of the recommendations on improving the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis»; <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc> (in Russ))
  9. *Сокольская Е.А., Аксенова В.А.* Применение в клинической практике у детей и подростков с хронической неспецифической патологией кожного теста «Диаскинтест». Мат. Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». СПб 2011; 381–382. (Sokolskaya E.A., Aksenova V.A. Application in clinical practice in children and adolescents with chronic nonspecific pathology skin test «Diaskintest». Proc of the All-Russian scientific-practical conference «Improving TB care.» St. Petersburg, 2011; 381–382. (in Russ))
  10. *Старшинова А.А.* Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2013; 38. (Starshinova A.A. Tuberculosis in children from the family hearth infection (diagnosis, clinical course and prevention). Avtoref. dis. ... dr. med. n. St. Petersburg, 2013; 38. (in Russ))
  11. *Слогоцкая Л.В.* Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным, содержащим рекомбинантный белок, в диагностике, выявлении и определении активности туберкулезной инфекции. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011; 45. (Slogotskaya L.V. The effectiveness of allergen skin test with tuberculous containing the recombinant protein in the diagnosis, detection and determination of the activity of TB infection. Avtoref. dis. ... dr. med. n. Moscow, 2011; 45. (in Russ))
  12. *Киселев В.И., Барановский П.М.* Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2009; 2: 11–16. (Kiselev V.I., Baranovsky P.M. Clinical trials of a new skin test «Diaskintest» for the diagnosis of TB. *Problemy tuberkulyoza i boleznej lyogkikh* 2009; 2: 11–16. (in Russ))
  13. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Под ред. М.А. Пальцева. М: ОАО «Издательство «Медицина»» 2011; 40–96. (Skin testing with the drug «Diaskintest» — new opportunities for identifying TB infection. M.A. Paltsev. (ed.). Moscow: Meditsina, 2011; 40–96. (in Russ))
  14. *Богданова Е.В.* Влияние семейного контакта на развитие туберкулеза у детей раннего и дошкольного возраста. Пробл туберкулеза 1997; 4: 9–11. (Bogdanova E.V. Influence of family contact in the development of tuberculosis in infants and preschool children. *Problemy tuberkuleza* 1997; 4: 9–11. (in Russ))
  15. *Бармина Н.А., Барышникова Л.А.* Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста. Туберкулез и болезни легких 2015; 5: 40–41. (Barmina N.A., Baryshnikova L.A. Screening examination of children and adolescents III, IV and V groups of health with the use of a new diagnostic test. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2015; 5: 40–41. (in Russ))
  16. *Барышникова Л.А., Сиротко И.И.* Новые возможности организации раннего выявления туберкулеза у подростков. Туберкулез и болезни легких 2014; 8: 19. (Baryshnikova L.A., Sirotko I.I. New possibilities of early detection of tuberculosis in adolescents. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2014; 8: 19. (in Russ))
  17. *Долженко Е.Н., Шейкис Е.Г.* Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области. Туберкулез и болезни легких 2015; 6: 31–36. (Dolzhenko E.N., Sheykis E.G. The diagnostic capabilities of the recombinant allergen TB screening in the diagnosis of tuberculosis infection in children adolescents in the Ryzan region. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2015; 6: 31–36. (in Russ))
  18. *Ставицкая Н.В., Молчанова Н.В., Дудченко Д.В., Дорошенкова А.Е.* Оптимизация скрининга туберкулезной инфекции у детей. Туберкулез и болезни легких 2013; 12: 59–64. (Stavitskaya N.V., Molchanova N.V., Dudchenko D.V., Doroshenkova A.E. Optimizing Screening of tuberculosis infection in children. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2013; 12: 59–64. (in Russ))
  19. Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10. 2009 г. N 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21.03. 2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»; [http://www.businesspravo.ru/Docum/Docum...\\_age\\_1.html](http://www.businesspravo.ru/Docum/Docum..._age_1.html) (Order of the Health Ministry of Russia from 29.10. 2009 N 855 «On Amendments to the annex number 4 to the Ministry of Health order of Russia from 21.03. 2003 № 109 «On improvement of TB control activities in the Russian Federation»; [http://www.businesspravo.ru/Docum/Docum...\\_age\\_1.html](http://www.businesspravo.ru/Docum/Docum..._age_1.html) (in Russ))
  20. *Овсянкина Е.С., Кобулашвили М.Г.* Клинико-эпидемиологическая характеристика больных туберкулезом легких детей из очагов туберкулезной инфекции. Мат. VIII Российского съезда фтизиатров. М 2007; 260. (Ovsyanikina E.S., Kobulashvili M.G. Clinical and epidemiological characteristics of patients with pulmonary tuberculosis in children tuberculosis infection foci. Materials of the VIII Congress of Russian TB doctors. Moscow 2007; 260. (in Russ))

Поступила 09.07.2016  
Received on 2016.07.09

## Состояние сердечно-сосудистой системы у детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий

Н.В. Башмакова<sup>1</sup>, П.Б. Цывьян<sup>1,2</sup>, Г.Н. Чистякова<sup>1</sup>, И.В. Данькова<sup>1</sup>, Ю.М. Трапезникова<sup>1</sup>, С.В. Бычкова<sup>1</sup>, И.И. Ремизова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава РФ;

<sup>2</sup>Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия

## The cardiovascular system in children conceived by assisted reproductive technologies

N.V. Bashmakova<sup>1</sup>, P.B. Tsyvian<sup>1,2</sup>, G.N. Chistyakova<sup>1</sup>, I.V. Dankova<sup>1</sup>, Yu.M. Trapeznikova<sup>1</sup>, S.V. Bychkova<sup>1</sup>, I.I. Remizova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of the Russian Federation;

<sup>2</sup>Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

Представлены данные о влиянии особенностей проведения вспомогательных репродуктивных технологий на состояние сердечно-сосудистой системы и метаболизма у детей и взрослых, зачатых с применением указанных технологий. Предполагается, что эпигенетические воздействия могут быть основным механизмом программирования сердечно-сосудистой и метаболической патологии в последующей жизни у таких детей.

**Ключевые слова:** дети, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, внутриутробное программирование, сердечно-сосудистая и метаболическая патология, эндотелиальная дисфункция.

**Для цитирования:** Башмакова Н.В., Цывьян П.Б., Чистякова Г.Н., Данькова И.В., Трапезникова Ю.М., Бычкова С.В., Ремизова И.И. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 14–18. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–14–18

The paper gives data on the impact of assisted reproductive technologies (ART) on the cardiovascular system and metabolism in children and adults conceived by the above technologies. It is suggested that epigenetic exposures may be a main mechanism for programming cardiovascular and metabolic abnormalities in the later life of these children.

**Keywords:** children, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, intrauterine programming, cardiovascular and metabolic abnormalities, endothelial dysfunction.

**For citation:** Bashmakova N.V., Tsyvian P.B., Chistyakova G.N., Dankova I.V., Trapeznikova Yu.M., Bychkova S.V., Remizova I.I. The cardiovascular system in children conceived by assisted reproductive technologies. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 14–18 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–14–18

**В** настоящее время накопилось большое количество экспериментальных и эпидемиологических данных, свидетельствующих о том, что воздействие на плод негативных факторов развития (недостаток питания, хроническая гипоксия) способно увеличить вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни [1–3]. Более 30 лет назад D. Barker назвал этот феномен «внутриутробным программированием заболеваний» [1–3]. Дальнейшее экспериментальное изучение проблемы

показало, что, помимо программирования артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции, неблагоприятные воздействия в ходе антенатального периода увеличивают вероятность развития ожирения и диабета 2-го типа [4]. Исследования относительно недавнего времени показали, что не только патология внутриутробного периода развития, но и влияния в ходе имплантации плодного яйца и даже в прекоцепционном периоде способны индуцировать кардиометаболические заболевания [5].

В настоящее время все более широкое распространение получили вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в основе которых лежат различные виды манипуляций как с яйцеклеткой, так и со спермой, направленные на инициацию беременности [6]. С момента своего первого клинического успеха в 1978 г. эти технологии стали настолько стремительно развиваться, что от 1 до 4% родов в развитых индустриальных странах сейчас являются результатом применения ВРТ [7, 8]. В основе такого увеличения популярности этих технологий лежит ряд причин, среди которых: сдвиг репродуктивного поведения современных женщин в сторону более позднего рождения детей (с соответствующим повышением

© Коллектив авторов, 2016

**Адрес для корреспонденции:** Башмакова Надежда Васильевна — д.м.н., проф., засл. врач РФ, директор Уральского НИИ охраны материнства и младенчества

Цывьян Павел Борисович — д.м.н., проф., вед. н. сотр. отделения биофизических и лучевых методов исследования института, зав. кафедрой нормальной физиологии Уральского государственного медицинского университета  
Чистякова Гузель Нуховна — д.м.н., проф., рук. научного отдела иммунологии и клинической микробиологии

Данькова Ирина Владимировна — к.м.н., ст. н. сотрудник

Трапезникова Юлия Михайловна — к.м.н., н. сотрудник

Бычкова Светлана Владимировна — к.м.н., ст. н. сотрудник

Ремизова Ирина Ивановна — к.м.н., ст. н. сотр. биохимической лаборатории

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

E-mail: pavel.tsyvian@gmail.com

процента бесплодных браков), увеличение доступности репродуктивных технологий и программы их государственной поддержки в ряде стран [6].

По мере роста популяции и возраста людей, рожденных с использованием ВРТ, появился ряд фактов, указывающих на то, что эти лица составляют группу риска по развитию кардиометаболических заболеваний [9, 10]. Одним из первых признаков увеличения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в этой группе служило появление ранних симптомов системной эндотелиальной дисфункции, наблюдаемых у внешне здоровых детей, рожденных с применением ВРТ [9–11]. Диагностика эндотелиальной дисфункции основывалась на ультразвуковом измерении диаметра артерий верхних конечностей в ответ на реактивную гиперемию, а также ряде биохимических исследований [12]. У детей, рожденных с помощью ВРТ, также было показано увеличение скорости проведения пульсовой волны по сонным и бедренным артериям, что является классическим методом, используемым для доказательства повышения плотности сосудистой стенки при атеросклерозе; более того, было продемонстрировано увеличение толщины интимы сонных артерий [12].

#### **Постнатальное развитие и вероятность ожирения у детей, зачатых при помощи ВРТ**

Оценка постнатального развития таких детей достаточно сложна. Это определяется не только различными временными промежутками, в течение которых такая оценка проводилась, но и тем, какие методики репродуктивных технологий были включены в исследования. Сейчас таких методов несколько, более того, они постоянно совершенствуются и меняют свои протоколы. На сегодняшний день в арсенале врачей репродуктологов несколько базовых методик. Это «классический» метод экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), метод интрацитоплазматической инъекции спермы (ИКСИ), внутриутробный перенос гамет и внутриутробный перенос зигот. Однако, поскольку исторически метод ЭКО начал применяться раньше, а следовательно, к настоящему времени имеется достаточно большое количество детей и подростков, рожденных с использованием этого метода, то основные результаты исследований, рассматриваемых в настоящем обзоре, будут касаться данного метода.

Интересными и репрезентативными представляются результаты работы по изучению антропометрических показателей двух групп детей, зачатых с помощью ЭКО и естественным образом [13]. Дети были обследованы 14 раз, что позволило получить довольно точную картину их физического развития. Оценивали традиционные антропометрические показатели: рост, массу, индекс массы тела. В период от 3 мес до года жизни дети из группы ЭКО демонстрировали достоверно более высокие показатели скорости набора массы и длины тела, что соответствовало

реализации феномена «догонного роста» (catch up growth), являющегося одним из проявлений внутриутробного программирования [13]. Ранее этот эффект был продемонстрирован как экспериментально, так и в клинических наблюдениях детей, развивавшихся внутриутробно в условиях субкомпенсированной плацентарной недостаточности [9]. Ранее эта же группа исследователей обнаружила увеличение толщины периферической жировой складки у детей из группы ЭКО по сравнению с обычными детьми, даже при том условии, что показатели индекса массы тел у них достоверно не различались. Значительное увеличение доли периферической жировой ткани было подтверждено методом двойной рентгеновской абсорбциометрии в группе из 100 детей, рожденных в результате ЭКО [14]. Подобный результат получен у детей, зачатых с применением метода ИКСИ [15].

Метаболизм глюкозы — важный компонент гомеостаза, который может меняться в результате применения ВРТ. Известно, что длительная гипергликемия потенциально способна вызвать значительные изменения капилляров и периферических нервов [16]. Уровень глюкозы в крови, концентрация инсулина и инсулинорезистентность у детей были исследованы в ряде работ. В трех из четырех исследований не обнаружено существенных изменений метаболизма глюкозы [17–19], а в одном показана значительная гипергликемия у детей пубертатного возраста, зачатых при помощи репродуктивных технологий [20]. Таким образом, у нас пока недостаточно фактов, позволяющих предполагать значительные изменения метаболизма глюкозы у этой группы детей.

В отношении метаболизма липидов складывается примерно такая же картина, как и с глюкозой. В половине из шести исследований не найдены изменения липидного спектра крови, в остальных показано увеличение содержания триглицеридов и изменение соотношения липопротеидов высокой и низкой плотности [17–19].

#### **Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний**

Сердечно-сосудистые заболевания наиболее клинически значимы среди внутриутробно программируемой патологии. Ранее показана связь между повышением систолического и диастолического давления у детей и подростков и вероятностью дальнейшего развития у них во взрослой жизни гипертензии и атеросклероза [21]. В настоящее время получены как экспериментальные, так и клинические данные о возможной связи между использованием ВРТ и последующей гипертензией. Ранее показано, что у мышей, рожденных с использованием репродуктивных технологий, имело место увеличение систолического артериального давления по сравнению с мышами, зачатыми естественным способом [22]. Несколько проведенных эпидемиологических исследований не смогли точно

ответить на вопрос: влияет ли способ зачатия на артериальное давление детей 8–11 лет. В трех из пяти исследований такая связь была доказана [18, 20, 23], а в двух — нет [19, 24]. Тем не менее в одной из этих работ было показано увеличение жесткости стенок артерий (по увеличению скорости проведения пульсовой волны) и увеличение толщины интимы каротидных артерий, что может служить признаком начинающихся атеросклеротических изменений [19].

### **Биологические основы программирования заболеваний у детей, зачатых с помощью ВРТ**

Предполагается, что эпигенетические влияния являются глобальным механизмом, лежащим в основе изменений здоровья детей, рожденных с применением ВРТ [25, 26].

Наиболее известный механизм эпигенетического репрограммирования связан с метилированием ДНК. На возможное влияние метилирования ДНК указывает относительно большая пропорция детей с редкими генетическими аномалиями, такими как синдромы Ангельмана и Беквита—Видемана, связанные с импринтингом генов [27, 28]. Поскольку воздействия на процесс импринтинга возможны только на самых ранних стадиях развития, то вероятность того, что это происходит в ходе пре- или имплантационного периода, который существенно модифицирован всеми методами ВРТ, достаточно велика [28].

### **Влияние особенностей различных процедур репродуктивных технологий на вероятность программирования патологии**

Методы ВРТ включают ряд процедур, которые существенно различаются по длительности и характеру воздействия на гаметы и оплодотворенные яйцеклетки. Это: овариальная стимуляция, забор яйцеклетки, инъекция сперматозоидов, культивирование оплодотворенных яйцеклеток, хранение их при сверхнизких температурах [16]. К сожалению, в современной литературе невозможно найти достаточной информации о результатах исследований состояния здоровья детей, зачатых с применением тех или иных методов. Исключение составляет относительно простой метод овариальной стимуляции. У детей, зачатых после применения стимуляции яичников, была достоверно снижена масса тела при рождении, чаще наблюдались преждевременные роды [29–31]. Также показано, что 3–10-летние мальчики, зачатые после овариальной стимуляции, были в среднем на 3 см меньше ростом, чем мальчики контрольной группы [32].

Также было проведено изучение влияния культуральных сред на исход беременности после ВРТ. Показано, что использование среды Cook связано с большей вероятностью рождения детей с малой массой, чем при использовании среды Vitrolife. Средняя разница в массе новорожденных составила 112 г для детей одного гестационного возраста [33].

### **Исследования роста плода**

Известно, что нарушения внутриутробного роста плода часто ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией у детей раннего возраста [34]. При этом наличие маркеров эндотелиальной дисфункции у взрослых также связано с низкой массой при рождении [35]. Замедление роста плода может привести к сосудистым нарушениям и почечной патологии, которая может сопровождаться артериальной гипертензией в результате активации ренин-ангиотензиновой системы [36]. Дополнительно у таких плодов показано уменьшение количества нефронов в почках [36]. В экспериментах на животных было выявлено, что ограничение содержания белка в диете матери на этапах созревания ооцита также может привести к уменьшению количества нефронов в почках, несмотря на то что полное развитие почек завершается в конце беременности [37].

Одним из индикаторов внутриутробного страдания плода является феномен «догонного роста», наблюдающийся у детей до 5 лет. Этот феномен заключается в том, что дети, рожденные с низкой массой, в первые пять лет жизни обгоняют по ее набору (в основном за счет прироста жировой ткани) своих нормально развивающихся сверстников [38]. При этом наличие «догонного» роста может быть индикатором раннего появления артериальной гипертензии и развития сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни [38]. Результаты изучения влияния ВРТ на темпы роста и набора массы после рождения пока не позволяют связать использование этих технологий с феноменом быстрого набора массы [24, 39].

### **Развитие плаценты**

Плацента как орган, осуществляющий перенос кислорода и питательных веществ из крови матери в кровь плода, играет непосредственную роль в определении и программировании кардиометаболического статуса плода [40]. Показано, что плацентарная дисфункция может быть индикатором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни [41]. У детей, рожденных после применения ВРТ, увеличено отношение масса плаценты/масса тела плода [42]. Ранее увеличение такого отношения было показано у детей, рожденных матерями с преэклампсией [42]. Предполагается, что овариальная стимуляция способна вызвать снижение чувствительности ряда рецепторов эндометрия, что может выражаться в компенсаторной стимуляции роста плаценты [16].

### **Заключение и дальнейшие перспективы исследований**

Ранее в крови беременных после процедуры ЭКО нами были показаны изменения концентрации про- и антиангиогенных факторов, характерные

для явления эндотелиальной дисфункции [43]. Более того, у плодов этих женщин уже в I триместре отмечено увеличение времени изоволюмического расслабления левого желудочка сердца, что свидетельствовало о возрастании у плодов периферического сопротивления сосудистой системы [43].

Увеличение времени изоволюмического расслабления левого желудочка плода было также показано нами в условиях задержки развития плода, вызванной субкомпенсированной плацентарной недостаточностью [44–46]. При этом наблюдалась активация ренин-ангиотензиновой системы плода, а систолическое артериальное давление у таких новорожденных в 1-е и на 5-е сутки жизни на 25% превышало такое у здоровых детей [47, 48]. Можно предположить, что эти изменения способны сохраняться и в последующей жизни.

Представленные в обзоре данные говорят о том, что широкое применение ВРТ может привести

к появлению новой популяции людей с высоким риском развития кардиометаболических заболеваний. Основная проблема состоит в том, что мы пока не знаем и, вероятно, не узнаем в ближайшие 20–30 лет, каков детальный механизм индукции таких заболеваний, как ранний атеросклероз, артериальная гипертензия, метаболический синдром, легочная гипертензия, у людей, зачатых с помощью ВРТ. Однако, несмотря на отсутствие точных данных о патогенезе таких состояний, мы все же можем начать действовать уже сейчас. В частности, должны быть разработаны программы ранней диагностики указанной патологии с целью более раннего начала лечения. Эти программы позволят не только сформировать группы риска по развитию программируемой патологии, но и по возможности предупредить или отсрочить наступление кардиометаболических заболеваний у людей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

(Конфликт интересов не представлен)

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Barker D.J.* The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 7: 457–463.
2. *Barker D.J.* Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Med* 1999; 31: Suppl 1: 3–6.
3. *Barker D.J., Osmond C., Golding J. et al.* Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298: 6673: 564–567.
4. *Forsen T., Eriksson J., Tuomilehto J. et al.* The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000; 133: 1: 176–182.
5. *Ludwig A.K., Sutcliffe A.G., Diedrich K.* Post-neonatal health and development of children born after assisted reproduction: a systematic review of controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127: 1: 3–25.
6. *Sunderam S., Kissin D.M., Flowers L. et al.* Assisted reproductive technology surveillance — United States, 2009. *MMWR Surveill Summ* 2012; 61: 1–23.
7. *Savage N., Peek J., Hofman P.L., Cutfield W.S.* Childhood outcomes of assisted reproductive technology. *Human Reprod* 2011; 26: 9: 2392–2400.
8. *de Mouzon J., Goossens V., Bhattacharya S. et al.* Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reprod* 2010; 25: 9: 1851–1862.
9. *Charakida M., Deanfield J.E., Halcox J.P.* Childhood origins of arterial disease. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 5: 538–545.
10. *Urbina E.M., Williams R.V., Alpert B.S. et al.* Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009; 54: 5: 919–950.
11. *Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 21: 2588–2605.
12. *Scherrer U., Rimoldi S.F., Rexhaj E. et al.* Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation* 2012; 125: 15: 1890–1896.
13. *Ceelen M., van Weissenbruch M.M., Prein J. et al.* Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8–18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents. *Hum Reprod* 2009; 24: 2788–2795.
14. *Ceelen M., van Weissenbruch M.M., Roos J.C.* Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 9: 3417–3423.
15. *Belva F., Painter R., Bonduelle M.* Are ICSI adolescents at risk for increased adiposity? *Hum Reprod* 2012; 27: 257–264.
16. *Yeung E., Druschel C.* Cardiometabolic health of children conceived by assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2013; 99: 2: 318–326.
17. *Miles H.L., Hofman P.L., Peek J.* In vitro fertilization improves childhood growth and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3441–3445.
18. *Sakka S.D., Loutradis D., Kanaka-Gantenbein C. et al.* Absence of insulin resistance and low-grade inflammation despite early metabolic syndrome manifestations in children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 94: 1693–1699.
19. *Scherrer U., Rimoldi S.F., Rexhaj E. et al.* Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation* 2012; 125: 1890–1896.
20. *Kanaka-Gantenbein C., Sakka S., Chrousos G.P.* Assisted reproduction and its neuroendocrine impact on the offspring. *Prog Brain Res* 2010; 182: 161–174.
21. *Bao W., Threefoot S.A., Srinivasan S.R., Berenson G.S.* Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 1995; 8: 657–665.
22. *Watkins A.J., Platt D., Papenbrock T. et al.* Mouse embryo culture induces changes in postnatal phenotype including raised systolic blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 5449–5454.
23. *Belva F., Henriët S., Liebaers I., Van Steirteghem A.* Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born >or=32 weeks' gestation) and a spontaneously conceived comparison group. *Hum Reprod* 2007; 22: 506–515.
24. *Belva F., Roelants M., De Schepper J. et al.* Blood pressure in ICSI-conceived adolescents. *Hum Reprod* 2012; 27: 3100–3118.

25. *Celemajer D.S.* Manipulating nature: might there be a cardiovascular price to pay for the miracle of assisted conception? *Circulation* 2012; 125: 1832–1834.
26. *Chason R.J., Csokmay J., Segars J.H. et al.* Environmental and epigenetic effects upon preimplantation embryo metabolism and development. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22: 412–420.
27. *Amor D.J., Halliday J.* A review of known imprinting syndromes and their association with assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 2008; 23: 2826–2834.
28. *Eroglu A., Layman L.C.* Role of ART in imprinting disorders. *Semin Reprod Med* 2012; 30: 92–104.
29. *Klemetti R., Sevon T., Gissler M., Hemminki E.* Health of children born after ovulation induction. *Fertil Steril* 2010; 93: 1157–1168.
30. *Ombelet W., Martens G., De Schepper P. et al.* Perinatal outcome of 12,021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study. *Hum Reprod* 2006; 21: 1025–1032.
31. *Kallen B., Olausson P.O., Nygren K.G.* Neonatal outcome in pregnancies with ovarian stimulation. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 414–419.
32. *Savage T., Peek J.C., Robinson E.M. et al.* Ovarian stimulation leads to shorter stature in childhood. *Hum Reprod* 2012; 27: 3092–3099.
33. *Nelissen E.C., van Montfoort A.P., Coonen E. et al.* Further evidence that culture media affect perinatal outcome: findings after transfer of fresh and cryopreserved embryos. *Hum Reprod* 2012; 27: 1966–1976.
34. *Skilton M.R., Evans N., Griffiths K.A., Harmer J.A., Celemajer D.S.* Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet* 2005; 365: 1484–1486.
35. *Leeson C.P., Whincup P.H., Cook D.G. et al.* Flow-mediated dilation in 9- to 11-year-old children: the influence of intrauterine and childhood factors. *Circulation* 1997; 96: 2233–2238.
36. *Barker D.J., Bagby S.P., Hanson M.A.* Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 700–707.
37. *Watkins A.J., Fleming T.P.* Blastocyst environment and its influence on off-spring cardiovascular health: the heart of the matter. *J Anat* 2009; 215: 52–59.
38. *Ceelen M., van Weissenbruch M.M., Prein J. et al.* Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8–18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents. *Hum Reprod* 2009; 24: 2788–2795.
39. *Vander-Weele T.J., Mumford S.L., Schisterman E.F.* Conditioning on intermediates in perinatal epidemiology. *Epidemiology* 2012; 23: 1–9.
40. *Lewis R., Poore K., Godfrey K.* The role of the placenta in the developmental origins of health and disease — implications for practice. *Rev Gynaecol Perinat Pract* 2006; 6: 70–79.
41. *Barker D.J., Larsen G., Osmond C., Thornburg K.L.* The placental origins of sudden cardiac death. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 1394–1399.
42. *Haavaldsen C., Tanbo T., Eskild A.* Placental weight in singleton pregnancies with and without assisted reproductive technology: a population study of 536,567 pregnancies. *Hum Reprod* 2012; 27: 576–582.
43. *Bashmakova N.V., Tsyvian P.B., Chistiakova G.N.* Endothelial function, regulation of angiogenesis and embryonic central hemodynamics in ART conceived pregnancies. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31: S1: 31–33.
44. *Цывьян П.Б., Башмакова Н.В., Проценко Ю.Л.* Сократительная активность сердца плода при синдроме задержки развития: связь между региональной неоднородностью, расслаблением и постнагрузкой. *Физиология человека* 2004; 30: 89–94. (Tsyvian P.B., Bashmakova N.V., Protsenko Yu.L. Contractile cardiac activity in fetuses with intrauterine growth retardation: correlation between regional nonuniformity, relaxation, and afterload. *Fiziologiya cheloveka* 2004; 30: 89–94. (in Russ))
45. *Цывьян П.Б.* Внутриутробная гипертензия и ремоделирование сердца плода. *Росс физиол журн им. И.М. Сеченова* 2004; 90: 8: 457–461. (Tsyvian P.B. Intrauterine hypertension and fetal heart remodeling. *Ross fiziol zhurn im I.M. Sechenova* 2004; 90: 457–461. (in Russ))
46. *Цывьян П.Б., Башмакова Н.В., Михайлова С.В. и др.* Ранние гемодинамические изменения у плода при синдроме задержки развития. *Рос вестн акуш-гинекол* 2006; 5: 12–15. (Tsyvian P.B., Bashmakova N.V., Mikhailova S.V. et al. Early fetal hemodynamics changes in intrauterine growth restriction. *Ros vestn akush-ginekol* 2006; 5: 12–15. (in Russ))
47. *Tsyvian P.B., Markova T.V., Hop W.C.J., Wladimiroff J.W.* Left ventricular isovolumic relaxation and rennin-angiotensin system in the growth restricted fetus. *Europ J Obstet Gyn Reprod Biol* 2008; 140: 33–37.
48. *Tsyvian P.B., Kovtun O.P., Kovalev V.V.* Left ventricular isovolumic relaxation time in human embryo: relationship with cardiac afterload in pre- and postnatal hypertension. *J Develop Origins Health Disease* 2011; 2: Suppl.1: 271.

Поступила 25.05.2016  
Received on 2016.05.25

# Карбоцистеины в современной терапии заболеваний легких у детей

Ю.Л. Мизерницкий

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

## Carbocysteines in the current therapy of lung diseases in children

Yu. L. Mizernitsky

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, Russia

Представлены сведения о современной мукоактивной терапии карбоцистеином при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях. На основе собственных наблюдений в ходе многоцентрового исследования и данных литературы показана высокая клиническая и иммунологическая эффективность лизиновой соли карбоцистеина (Флуифорт) в качестве мукорегулирующего и муколитического средства у детей в возрасте от 2 до 17 лет при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях. Выявлено, что наибольшая эффективность лизиновой соли карбоцистеина имела место у детей школьного возраста, что можно объяснить возрастными особенностями формирования секреторного аппарата бронхов и системы местного иммунитета, а также при затяжных и хронических воспалительных процессах, в том числе связанных с табакокурением.

**Ключевые слова:** дети, мукоактивная терапия, мукорегуляторы, карбоцистеина лизиновая соль, Флуифорт.

**Для цитирования:** Мизерницкий Ю.Л. Карбоцистеины в современной терапии заболеваний легких у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 19–22. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-19-22

The paper gives information on current mucoactive therapy with carbocysteine for acute and chronic bronchopulmonary diseases. The author's observations during a multicenter study and the data available in the literature provide evidence that carbocysteine lysine salt (Fluifort) shows high clinical and immunological efficacies as a mucoregulatory and mucolytic agent used in children aged 2 to 17 years with acute and chronic bronchopulmonary diseases. The highest efficacy of carbocysteine lysine salt has been found in schoolchildren, which is attributable to the age-related features of the formation of the bronchial secretory apparatus and local immune system, as well as in the children with protracted and chronic inflammatory processes, including those associated with smoking.

**Keywords:** children, mucoactive therapy, mucoregulators, carbocysteine lysine salt, Fluifort.

**For citation:** Mizernitsky Yu. L. Carbocysteines in the current therapy of lung diseases in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 5: 19–22 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-19-22

Муколитическая терапия является неременной составляющей при острых и хронических заболеваниях органов дыхания и особенно актуальна у детей, так как в детском возрасте эта патология стабильно лидирует в структуре общей заболеваемости [1]. В педиатрической практике широко используют как традиционные, растительные препараты, так и лекарственные средства синтетического происхождения [2]. К наиболее передовому классу мукоактивных препаратов непрямого действия, обладающих одновременно мукорегуляторными и муколитическими свойствами, относятся карбоцистеины [1, 2]. Свой мукорегулирующий эффект они реализуют через непосредственное воздействие на железистую клетку, нормализующее ее секреторную функцию независимо от исходного патологического состояния. Они положительно влияют на мукоцилиарный транспорт, нормализуют структуру дыхательного эпителия. Наиболее известным препаратом этой группы является карбоцистеин и его производные.

© Мизерницкий Ю.Л., 2016

Адрес для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отд. хронических, воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.  
E-mail: yulmiz@mail.ru

Карбоцистеин был синтезирован в 1930 г., а с 1960 г. применяется при респираторных заболеваниях в качестве мукорегулятора. Карбоцистеин активирует сиаловую трансферазу — фермент бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов и тем самым нормализует количественное соотношение кислых и нейтральных муцинов бронхиального секрета; воздействует на гелевую фазу мокроты, разрывая дисульфидные связи гликопротеинов, что приводит к разжижению патологически вязкого секрета [3, 4]. Мукорегуляторный эффект обусловлен нормализацией секреторной функции железистых клеток. Под действием карбоцистеина происходит регенерация слизистой оболочки, редукция количества бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах, и, как следствие, уменьшается выработка слизи, активизируется деятельность реснитчатого эпителия, что ускоряет мукоцилиарный клиренс и способствует более быстрому купированию воспаления [5]. Последнее достигается тем, что карбоцистеин обладает противовоспалительной активностью как прямой (кининингибирующая активность сиаломуцинов), так и непрямой (улучшение капиллярной перфузии, микроциркуляции).

Анализ современных данных клинических и экспериментальных исследований свидетельствует

о выраженной противовоспалительной и антиоксидантной активности карбоцистеина [6, 7]. Этот препарат способствует уменьшению миграции провоспалительных клеток в дыхательные пути, восстановлению поврежденного эндотелия [8]. Экспериментальными исследованиями показано, что препараты карбоцистеина обладают защитным свойством при оксидантном стрессе, подавляя воспаление, вызванное активными формами кислорода. В результате сравнительной оценки различных методов отхаркивающей терапии у больных с бронхиальной астмой установлено, что после курса карбоцистеина кашлевой порог по данным функционального теста с капсаицином имел достоверно более высокий уровень, чем после лечения амброксом или плацебо [6].

Карбоцистеин ингибирует прилипание патогенных бактерий к эпителию дыхательных путей, чем способствует снижению бактериального обсеменения респираторного тракта [8]. Карбоцистеин изменяет поверхностную структуру *Streptococcus pneumoniae*, это затрудняет его фиксацию на клетках респираторного эпителия [9]. В ходе исследования выявлено, что под влиянием карбоцистеина происходит уменьшение адгезивных свойств эпителия верхних дыхательных путей, т.е. снижается количество захваченных клетками возбудителей, что, по мнению авторов, может способствовать уменьшению частоты респираторных инфекций [10]. Показано, что при одновременном применении карбоцистеина и амоксицилина при обострении хронического бронхита содержание антибиотика в бронхиальном секрете у больных существенно увеличивается [8]. Как показали японские ученые, карбоцистеин ингибирует развитие риновирусной инфекции в эпителиальных клетках дыхательных путей человека [11]. Карбоцистеин ингибирует развитие риновирусной инфекции в эпителиальных клетках трахеи человека. Он оказывает влияние на воспалительный процесс в респираторном тракте при вирусной инфекции путем уменьшения выработки интерлейкинов-6, -8, растворимых форм молекул межклеточной адгезии (ICAM-1). Имеются данные об устойчивом повышении уровня секреторного IgA на фоне приема карбоцистеина, сохраняющемся длительное время после окончания лечения [8, 12–14]. В то же время карбоцистеин малоэффективен при аэрозольном применении.

Положительным свойством карбоцистеинов является эффект «последствия», а негативным — плохая растворимость в воде, кислая pH и неудовлетворительные органолептические свойства, что потребовало разработки адаптированных лекарственных форм [1, 15].

В значительной мере избавлена от негативных свойств карбоцистеина его лизиновая соль. Карбоцистеина лизиновая соль (Флуифорт) хорошо водорастворима, что обеспечивает быстрое и полное

всасывание, а также способствует нейтрализации кислотности (с pH3,0 до pH6,8), что существенно снижает риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Помимо этого, карбоцистеина лизиновая соль характеризуется быстрым фармакодинамическим действием, в короткие сроки приводит к нормализации количества, состава и реологических свойств секрета, способствует положительным сдвигам функциональных параметров, улучшает общее состояние больного [12, 16, 17]. Быстрота воздействия позволяет использовать этот мукорегулятор при острых формах воспалительных заболеваний респираторного тракта для максимального ограничения или предотвращения гиперсекреторных нарушений. При острой воспалительной патологии курс лечения обычно составляет 5–6 дней.

Аналогичный с карбоцистеином синергизм лизиновой его соли с антибиотиками значительно увеличивает процент эрадикации бактерий и способствует более быстрому выздоровлению [18, 19]. Хорошая переносимость Флуифорта, возможность однократного его назначения в сутки обеспечивают хороший комплайнс и делают возможным и безопасным длительное лечение, что с учетом эффекта «последствия» особенно важно при хронической патологии [2]. Нормализация вязкости и эластичности секрета, мукоцилиарного транспорта сохраняется в течение 8–13 дней после окончания 4-дневного курса лечения Флуифортом. В связи с этим при хронических бронхолегочных заболеваниях рекомендуется длительный прием данного препарата по описанной схеме [1, 2, 15].

Результаты проведенного нами с коллегами многоцентрового исследования показали более высокую клиническую эффективность карбоцистеина лизиновой соли в качестве мукорегулирующего средства по сравнению с муколитиком (ацетилцистеин) у детей с острыми и повторными респираторными

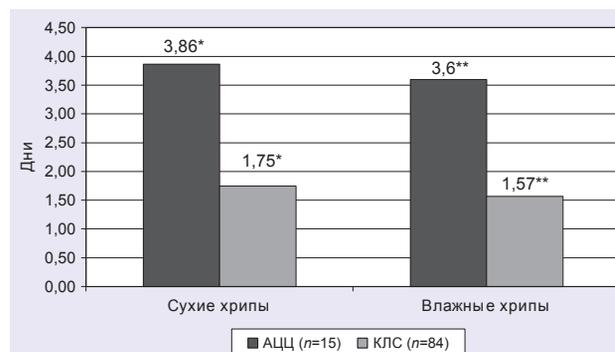


Рисунок. Длительность сухих и влажных хрипов в легких у детей с ОРВИ нижних дыхательных путей, а также с обострением бронхиальной астмы на фоне ОРВИ в зависимости от вида муколитической терапии.

АЦЦ — ацетилцистеин; КЛС — карбоцистеина лизиновая соль. Достоверность различия показателей между группами по критерию Манна–Уитни: \*, \*\* —  $p < 0,05$ .

(Составлено автором)

инфекциями нижних дыхательных путей, а также с обострением бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести на фоне острой респираторной инфекции. У пациентов, получавших карбоцистеина лизиновую соль (см. рисунок), быстрее уменьшались выраженность влажного кашля, объем и период продуцирования мокроты (к 4–6-му дню лечения) в отличие от больных, получавших ацетилцистеин ( $p < 0,05$ ), а также почти в 2 раза снизилась продолжительность сухих (соответственно  $3,87 \pm 0,92$  и  $1,75 \pm 0,22$  дня;  $p = 0,02$ ) и влажных хрипов в легких (соответственно  $3,6 \pm 0,85$  и  $1,57 \pm 0,24$  дня;  $p = 0,02$ ) [20]. Это можно объяснить более выраженным муко-регуляторным эффектом карбоцистеина лизиновой соли при данной патологии.

Наши данные свидетельствуют о большей эффективности карбоцистеина лизиновой соли у детей школьного возраста по сравнению с дошкольниками, что, вероятно, обусловлено возрастными морфофункциональными особенностями [21]. Одновременно нами была показана эффективность этого препарата в комплексной терапии бронхитов курильщика у подростков, что позволило его рекомендовать к включению в комплексные программы лечения табачной зависимости [22].

В целом, мукорегуляторы являются наиболее современными мукоактивными лекарственными средствами, что выводит их в линейку наиболее востребованных при лечении хронической и рецидивирующей бронхолегочной патологии у детей.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2013; 120. (Mizernitsky Yu. L., Mel'nikova I. M. Mucolytic and expectorant pharmacotherapy at diseases of lungs in children. Moscow: ID «МЕДПРАКТИКА-М», 2013; 120. (in Russ))
2. Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии (под общ. ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина). Т.1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии (под ред. С.Ю. Каганова). М: МЕДПРАКТИКА-М 2002; 123–140. (Mizernitsky Yu. L. Expectorant and mucolytic tools in therapy of bronchopulmonary diseases at children. A. D. Caregorodcev, V. A. Tabolin (eds). Vol. 1. S. Yu. Kaganov (ed.). Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2002; 123–140. (in Russ))
3. Yoshida M., Nakayama K., Yasuda H. et al. Carbocysteine inhibits oxidant-induced apoptosis in cultured human airway epithelial cells. *Respirology* 2009; 14: 7: 1027–1034.
4. Zhang H., Zhang C. L. Effects of high-dose N-acetylcysteine on the lung tissues of rats exposed to silica. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2011; 29: 7: 510–513.
5. Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких. РМЖ 2007; 15: 5: 357–360. (Novikov Yu. K. Mucociliary transport as main mechanism of protection of lungs. *RMZh* 2007; 15: 5: 357–360. (in Russ))
6. Ishiura Y., Fujimura M., Yamamori C. et al. Effect of carbocysteine on cough reflex to capsaicin in asthmatic patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 6: 504–510.
7. Jariti T. Serial viral infections in infants with recurrent respiratory illnesses. *Eur Respir J* 2008; 32: 314–320.
8. Houtmeyers E., Gosselink R., Gayan-Ramirez G., Decramer M. Effects of drugs on mucus clearance. *Eur Respir J* 1999; 14: 2: 452–467.
9. Suer E., Sayrac S., Sarinay E. et al. Variation in the attachment of *Streptococcus pneumoniae* to human pharyngeal epithelial cells after treatment with S-carboxymethylcysteine. *J Infect Chemother* 2008; 14: 4: 333–336.
10. Ndour C., Ahmed K., Nakagawa T. et al. Modulating effects of mucoregulating drugs on the attachment of *Haemophilus influenzae*. *Microb Pathol* 2001; 30: 3: 121–127.
11. Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T. et al. Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. *Eur Respir J* 2006; 28: 1: 51–58.
12. Богданова А.В. Эффективность препарата Флуифорт в лечении рецидивирующего и хронического бронхитов у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 5. М., 2005; 77–79. (Bogdanova A. V. Effectiveness of a preparation Fluifort in treatment of recurrent and chronic bronchitis at children. *Pul'monologija detskogo vozrasta: problemy i reshenija*. Issue 5. Moscow, 2005; 77–79. (in Russ))
13. Мизерницкий Ю.Л., Ермакова И.Н. Современные мукоактивные препараты в терапии острых респираторных заболеваний у детей. *Consilium medicum Педиатрия* 2007; 1: 53–56. (Mizernitsky Yu. L., Ermakova I. N. The modern mucocactive drugs in therapy of acute respiratory diseases at children. *Consilium medicum Peditrija* 2007; 1: 53–56. (in Russ))
14. Majima Y., Kurono Y., Hirakawa K. et al. Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp. *Auris Nasus Larynx* 2012; 39: 1: 38–47.
15. Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты. М.: Алтус, 1999; 70. (Deljagin V. M., Bystrova N. Yu. Antibacterial and mucocactive drugs. Moscow: Altus, 1999; 70. (in Russ))
16. Maccio A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 4: 693–703.
17. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Человек и лекарство, 2012; 127. (Chuchalin A. G., Abrosimov V. N. Cough. M.: Chelovek i lekarstvo, 2012; 127. (in Russ))
18. Braga P. C., Allegra L., Rampoldi C. et al. Long-lasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short-term administration of high doses of carbocysteine-lysine to patients with chronic bronchitis. *Respiration* 1990; 57: 6: 353–358.
19. Braga P. C., Scaglione F., Scarpazza G. et al. Comparison between penetration of amoxi-cillin combined with carbocysteine and amoxicillin alone in pathological bronchial secretions and pulmonary tissue. *Int J Clin Pharmacol Res* 1985; 5: 5: 331–340.
20. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батошжаргалова Б.Ц. и др. Клиническая эффективность лизиновой соли карбоцистеина при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей. *Вопр практ педиатрии* 2011; 6: 5: 69–74. (Mizernitsky Yu. L., Mel'nikova I. M., Batozhargalova B. C. et al. Clinical effectiveness of lysine salt of a carbocysteine at acute and chronic bronchopulmonary

diseases in children. *Vopr prakt pediatrii* 2011; 6: 5: 69–74. (in Russ)

21. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батожаргалова Б.Ц. и др. Муколитическая терапия при заболеваниях нижних дыхательных путей. *Врач* 2009; 12: 78–82. (Mizernitsky Yu.L., Mel'nikova I.M., Batozhargalova B.C. et al. Mucolytic therapy in diseases of the lower respiratory tracts. *Vrach* 2009; 12: 78–82. (in Russ))
22. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л. Проблема

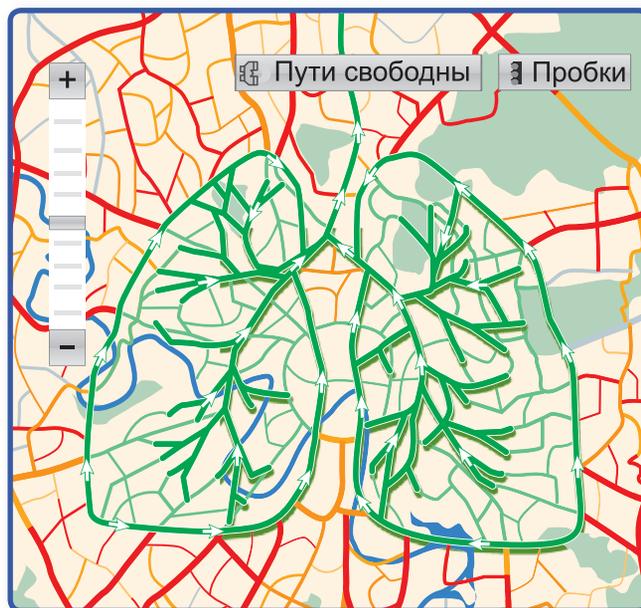
табакокурения у подростков и обоснование роли анти-смокинг-программ в профилактике респираторной патологии и реабилитации хронических заболеваний легких. *Детская и подростковая реабилитация* 2011; 2: 17: 52–60. (Batozhargalova B.C., Mizernitsky Yu.L. Smoking problem at teenagers and justification of a role the antismoking programs in prophylaxis of respiratory pathology and rehabilitation of chronic lungs diseases. *Detskaja i podrostkovaja reabilitacija* 2011; 2: 17: 52–60. (in Russ))

Поступила 14.06.2016  
Received on 2016.06.14

# ФЛУИФОРТ<sup>®</sup>

Карбоцистеина лизиновая соль

Улучшенный мукоРЕГУЛЯТОР с превосходящей эффективностью  
в лечении респираторных заболеваний с выраженными  
экссудативными проявлениями



по 1 пакету в день  
(с 16 лет)



2,5 мл 2-3 р/день – от 1 до 5 лет

5 мл 2-3 р/день – старше 5 лет

15 мл 2-3- р/день – старше 15 лет

- в **1,7 раза** эффективнее снижает влажный продуктивный кашель по сравнению с ацетилцистеином
- в **3,5 раза** сильнее снижает вязкость мокроты **к 4-му дню** терапии
- комбинация с а/б **в 2 раза** повышает эффективность терапии и на **20%** ускоряет выздоровление
- в **2 раза** ускоряет восстановление слуха при секреторном отите уже **на 3-й день** терапии

Список литературы:

1. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. и др.//Вопр. Практ. Педиатрии.-2011.-Том 6.-№5.-С.69-74. 2. Braga P.C. et al// Respiration- 1990;57(6):353-8.  
3. Sevieri G.//Brit Med Journ.-1990; 13: 337-340. 4. Bonci M. et al// Minerva Med.- 1992;83:3-7.



115478, г. Москва, Каширское шоссе, д.23, эт. 4, пом. II.  
Тел.: (499) 324-96-40 | www.cscrussia.info



## Гендерные клинико-иммунологические особенности детей с экстремально низкой массой тела при рождении

Г.Н. Чистякова, Л.С. Устьянцева, И.И. Ремизова, В.А. Ляпунов, И.А. Газиева

ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия

## Gender-related clinical and immunological features of extremely low birth weight infants

G.N. Chistyakova, L.S. Ustyantseva, I.I. Remizova, V.A. Lyapunov, I.A. Gazieva

Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

С целью выявления клинико-иммунологических особенностей в зависимости от пола ребенка проведено обследование 35 мальчиков и 39 девочек с экстремально низкой массой тела при рождении. Группу сравнения составил 31 доношенный новорожденный с неосложненным течением раннего периода адаптации. Методом проточной цитометрии определяли количество субпопуляций лимфоцитов, цитокинпродуцирующих клеток (CD3+INF- $\gamma$ +, CD3+IL-4+), методом иммуноферментного анализа — уровень цитокинов (IL-4, IFN- $\gamma$ ) и концентрацию неоптерина в сыворотке крови. При исследовании показателей иммунитета у мальчиков отмечалось уменьшение количества CD3+, CD4+ и CD8+ субпопуляций, сниженное содержание CD3+IL-4+ клеток при рождении, а также низкая продукция IL-4 в 1-е сутки жизни по сравнению с доношенными новорожденными. У девочек регистрировалось повышение уровня неоптерина и содержания В-клеток в 1-е сутки жизни, количественные характеристики Т-лимфоцитов соответствовали показателям у доношенных детей. Полученные результаты свидетельствуют о большей функциональной незрелости иммунной системы у недоношенных мальчиков.

**Ключевые слова:** новорожденные, экстремально низкая масса тела, иммунитет, неоптерин, половые различия.

**Для цитирования:** Чистякова Г.Н., Устьянцева Л.С., Ремизова И.И., Ляпунов В.А., Газиева И.А. Гендерные клинико-иммунологические особенности детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 24–29. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-24-29

Examinations were made in 35 boys and 39 girls with extremely low birth weight in order to identify gender-related clinical and immunological features. A comparison group consisted of 31 full-term newborns with early uncomplicated adaptation. The investigators determined the number of lymphocyte subpopulations and cytokine-producing cells (CD3+INF- $\gamma$ +, CD3+IL-4+) by flow cytometry and the serum levels of cytokines (IL-4, IFN- $\gamma$ ) and neopterin by enzyme immunoassay. A study of immunological parameters revealed that the boys had a smaller number of CD3+, CD4+, and CD8+ subpopulations, a reduced content of CD3+IL-4+ cells at birth, and low IL-4 production on the first day of life compared to the full-term neonates. The girls were recorded to have higher levels of neopterin and B cells on the first day of life, the quantitative characteristics of T lymphocytes were consistent with those in the full-term infants. The findings are indicative of the greater functional immaturity of the immune system in the preterm boys.

**Keywords:** newborn infants, extremely low birth weight, immunity, neopterin, gender-related differences.

**For citation:** Chistyakova G.N., Ustyantseva L.S., Remizova I.I., Lyapunov V.A., Gazieva I.A. Gender-related clinical and immunological features of extremely low birth weight infants. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 24–29 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-24-29

Исследования последних десятилетий продемонстрировали, что особенности состояния иммунной системы на этапе выхаживания детей с экстремально низкой массой тела зависят не только от течения антенатального периода, гестационного возраста и массы тела при рождении, но и от пола ребенка [1]. Показано, что начало половой дифференцировки происходит с момента зачатия, при этом отмечено большее число выкидышей плодом мужского

пола уже на ранних сроках беременности, что связывают с факторами риска для здоровья, ассоциированными с наличием Y-хромосомы [2]. По данным литературы, половые гистофизиологические различия иммунной системы, обусловленные кариотипом, связаны с экспрессией генов половых хромосом [3]. Эти гены кодируют специфические белки, которые участвуют в запуске и регуляции механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответа. К таким белкам относятся рецепторы интерлейкинов, толл-подобные рецепторы, транскрипционный фактор FoxP3 и многие другие [3].

При воздействии на беременную женщину стрессорных факторов (гестоз, неблагоприятные психосоциальные факторы, обострение хронических соматических заболеваний) под влиянием катехоламинов изменяется темп роста плода в связи с нарушением маточно-плацентарного кровотока, прогрессирующим внутриутробной гипоксии, причем изменения происходят дифференцированно, в зависимости от пола ребенка [4, 5]. По данным ряда авторов,

© Коллектив авторов, 2016

**Адрес для корреспонденции:** Чистякова Гузель Нуховна — д.м.н., проф., рук. отделения иммунологии и клинической микробиологии Уральского НИИ охраны материнства и младенчества

Устьянцева Людмила Станиславовна — н. сотр. отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста того же института

Ремизова Ирина Ивановна — к.м.н., с.н.сотр. отделения биохимических методов исследования того же института

Ляпунов Владислав Александрович — м.н.сотр. отделения иммунологии и микробиологии того же института

Газиева Ирина Александровна — к.б.н., в.н.сотр. отделения антенатальной охраны плода того же института

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

мальчики с очень низкой массой тела рождаются в более тяжелом состоянии [4, 6]. Смертность среди доношенных мальчиков в несколько раз выше, чем среди девочек (22% против 15%) [3].

В единичных работах показана зависимость клеточного состава пуповинной крови от пола здорового доношенного ребенка. Установлено, что у новорожденных девочек отмечается повышение уровня лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов по сравнению с мальчиками, при этом концентрация эритроцитов, содержание гемоглобина и показатель гематокрита, напротив, достоверно ниже [7, 8]. В литературе имеются данные, что мальчики хуже адаптируются к процессу родов, что находит свое отражение в большей концентрации цитокинов, лейкоцитов и гемопоэтических клеток-предшественников в пуповинной крови доношенных детей [9]. Определены половые различия в развитии провоспалительного иммунного ответа на липополисахариды плодов мужского пола, что способствует преждевременному разрыву плодных оболочек [10]. Выявлен более высокий риск заражения гепатитом С у девочек, рожденных от инфицированных матерей, по сравнению с мальчиками [11].

Неясным остается вопрос об эффективности иммунного реагирования и развитии нежелательных реакций на вакцинацию у глубоко недоношенных новорожденных [12].

В последние годы изучению клинической адаптации и определению иммунологических показателей у новорожденных с экстремально низкой массой тела посвящено большое количество работ [13, 14] (в том числе несколько диссертационных исследований в стенах нашего учреждения), на фоне чего несомненный интерес представляет изучение особенностей становления иммунной системы в зависимости от пола ребенка.

**Цель исследования:** оценка клинической адаптации и иммунологических показателей в пуповинной крови детей с экстремально низкой массой тела при рождении в зависимости от пола ребенка.

### Характеристика детей и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации (карт консультативного приема, индивидуальных обменно-уведомительных карт беременной женщины и родильницы, историй родов, историй развития ребенка). Проспективное исследование включало оценку клинического состояния новорожденных с экстремально низкой массой тела, родившихся на 24–31-й неделе гестации, и определение иммунологических показателей пуповинной крови.

Дети с экстремально низкой массой тела были разделены на две основные группы: 1-я — мальчики ( $n=35$ ), 2-я — девочки ( $n=39$ ). Группу сравнения (3-я) составил 31 доношенный новорожденный с несложным течением периода ранней адаптации, выписанный домой на 3–5-е сутки жизни.

Исследования проводили в 1-е сутки жизни (пуповинная кровь). Количество лимфоцитов определяли методом подсчета лейкоцитарной формулы. Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли методом проточной лазерной цитофлуориметрии на анализаторе «FACS Calibur» фирмы Becton Dickinson (США) с использованием наборов моноклональных антител того же производителя, конъюгированных с флюоросцеинизотиоцианатом (FITC) и фикоэритрином (PE). Определяли количество субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+CD56+), уровень экспрессии рецепторов, отражающих степень зрелости клеток (CD45RO+, CD45RA+) в общем пуле лимфоцитов, а также оценивали количество цитокинпродуцирующих клеток (CD3+INF- $\gamma$ +, CD3+ IL-4+). Уровень цитокинов (IL-4, IFN- $\gamma$ ) и содержание неоптерина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), а также с помощью наборов фирмы IBL (Германия). Постановка реакции и оценка полученных результатов проводились в соответствии с рекомендациями фирм-изготовителей реагентов. Детекцию результатов исследования проводили на иммуноферментных анализаторах «Victor» фирмы LKB Wallac и «Multiskan MCC/340» фирмы Labsystems (Финляндия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов прикладных программ Excel и Statistica 6. Данные представляли в виде медианы (*Me*), нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го перцентилей, *P25* и *P75*). Сравнение количественных признаков проводили с использованием *U*-критерия Манна–Уитни. Уровень значимости межгрупповых различий с учетом поправки Бофферони принимали равным 0,017.

### Результаты и обсуждение

Женщины, преждевременно родившие детей, были сопоставимы по возрасту и структуре экстрагенитальной патологии. У большинства женщин обеих исследуемых групп беременность наступила естественным путем, в 5,7 и 12,8% случаев — в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий одним плодом. Применение вспомогательных технологий — экстракорпорального оплодотворения и подсадки эмбриона — также способствует увеличению доли детей с экстремально низкой массой тела [15].

У пациенток основных групп акушерский анамнез был отягощен искусственными прерываниями беременности (42,9 и 33,3% в 1-й и 2-й группах соответственно), привычным невынашиванием (5,7 и 5,1%), самопроизвольными выкидышами (17,1 и 12,8%),  $p>0,05$  во всех случаях. Течение настоящей беременности у женщин, родивших детей с экстремально низкой массой тела, чаще сопровождалось угрозой

прерывания беременности (54,3 и 61,5%), хронической внутриматочной инфекцией (17,1 и 23%). Диагноз преэклампсии различной степени тяжести ставился каждой второй женщине, родившей недоношенного ребенка, однако статистически значимых различий выявлено не было. Нарушение маточно-плацентарного кровотока различной степени тяжести чаще регистрировалось у женщин, родивших недоношенных мальчиков ( $p > 0,05$ ). Ухудшение маточно-плацентарного кровотока приводит к морфофункциональным изменениям в плаценте, вызывая развитие хронической плацентарной недостаточности. Более чем у половины женщин, родивших детей с экстремально низкой массой тела, регистрировались субкомпенсированная и декомпенсированная формы хронической плацентарной недостаточности (в 71,4 и 66,7% наблюдений;  $p > 0,05$ ). Частичная отслойка нормально расположенной плаценты чаще диагностировалась у женщин, беременных девочками (5,7 и 20,5% случаев;  $p < 0,05$ ).

Оперативное родоразрешение было произведено у 85,7 и 79,5% женщин 1-й и 2-й групп соответственно ( $p > 0,05$ ). Показаниями к досрочному родоразрешению служили преэклампсия среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, суб- и декомпенсация маточно-плодового кровотока.

Гестационный возраст детей основных групп составил 28 (26–29) и 27,5 (26–29) нед. Масса тела при рождении обследуемых мальчиков и девочек — 870 (790–918,25) и 830 (762,5–930) г, длина тела — 33 (31–35) и 32 (30–34) см ( $p > 0,05$  во всех случаях). Согласно таблице Fenton (2003), антропометрические данные детей с экстремально низкой массой тела 1-й группы в 31,4% случаев соответствовали гестационному возрасту, в то время как во 2-й группе в 59% случаев отмечался синдром задержки развития ( $p > 0,05$ ). Статистически значимых различий при оценке антропометрических показателей мальчиков и девочек не выявлено, хотя в литературе имеются данные о большей массе и длине тела у новорожденных мужского пола [6]. Одним из патогенетических звеньев синдрома задержки развития плода является нарушение маточно-плацентарного кровотока. Кроме того, этот синдром свидетельствует о клиническом проявлении хронической фетоплацентарной недостаточности, тяжесть и частота встречаемости которой при анализе акушерского анамнеза матерей были высокими (в 71,4 и 66,7% наблюдений,  $p > 0,05$ ).

В 94,3 и 84,6% случаев дети 1-й и 2-й групп родились в тяжелом состоянии, очень тяжелое состояние отмечалось в 5,7 и 15,4% случаев соответственно ( $p > 0,05$ ). Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни составляла 4 (3–5) и 6 (5–6) баллов как у мальчиков, так и у девочек. Тяжесть состояния была обусловлена острой дыхательной недостаточностью за счет синдрома дыхательных расстройств, неврологической симптоматикой, угрозой реализации

внутриутробной инфекции, экстремально низкой массой тела, недоношенностью.

В структуре заболеваемости недоношенных детей преобладала сочетанная патология. Респираторный дистресс-синдром вследствие количественного дефицита сурфактанта, подтвержденный рентгенологически, выявлялся у всех детей вне зависимости от пола. По результатам нейросонографии, у всех недоношенных детей была зарегистрирована тяжелая церебральная ишемия. По данным литературы, дети с экстремально низкой массой тела различных сроков гестации подвержены развитию пери- и/или интравентрикулярных кровоизлияний, происходящих в основном из сосудистых сплетений желудочков мозга либо из сосудов герминативного матрикса (зародышевого слоя для нейробластов, глиобластов и ангиобластических элементов), который богато кровоснабжается. Однако сосуды его с широкими просветами не имеют базальной мембраны и мышечных волокон, что способствует повышенной ранимости [16]. Внутрижелудочковые кровоизлияния I степени в 1,6 раза чаще регистрировались у мальчиков, чем у девочек (37,1% против 23% случаев;  $p > 0,05$ ). У недоношенных мальчиков и девочек была зарегистрирована одинаково высокая частота инфекционно-воспалительной патологии (пневмония в 48,6 и 59% случаев;  $p > 0,05$ ), за исключением менингита, который у мальчиков диагностировался в 14,3% случаев (у девочек он отсутствовал;  $p < 0,05$ ). Возникновение пневмоний у детей с меньшим гестационным возрастом связано с несовершенством центральной регуляции дыхания, незрелостью легочной ткани, недостаточной бактерицидной активностью сурфактанта, что обуславливает повышенную восприимчивость недоношенных детей к возбудителям инфекций и развитию пневмонии.

Перенесенная тяжелая ишемия головного мозга диагностирована по результатам нейросонографии в 100% случаев в обеих группах. Внутрижелудочковые кровоизлияния I и II степени у недоношенных детей основных групп регистрировались с одинаковой частотой (54,3% против 50%,  $p > 0,05$ ), частота внутрижелудочковых кровоизлияний III степени была сопоставима (5,7% против 5,1%;  $p > 0,05$ ).

Иммунологические исследования показали, что у всех детей с экстремально низкой массой тела в пуповинной крови отмечалась лейкопения (табл. 1). Абсолютное количество лимфоцитов и их субпопуляций у девочек основной группы не отличалось от аналогичных параметров у доношенных детей, за исключением численности В-клеток, содержание которых было статистически значимо выше значений доношенных детей. У мальчиков регистрировалось достоверное снижение абсолютного количества CD3+, CD4+ и CD45RA+ популяций относительно показателей не только у доношенных новорожденных, но и у недоношенных девочек. Также наблюдалось снижение содержания Т-цитотоксических

Таблица 1. Популяционный состав лимфоцитов и уровень неоптерина в пуповинной крови детей с экстремально низкой массой тела, Me (P25–P75)

Показатель	1-я группа — мальчики (n=35)	2-я группа — девочки (n=39)	3-я группа (доношенные дети, n=31)	p
Лейкоциты, • 10 <sup>9</sup> /л	6,0 (4,38–7,5)*	5,5 (4,28–7,35)*	12,55 (10,18–14,89)	
Лимфоциты, • 10 <sup>9</sup> /л	4,41 (3,61–6,41)	4,42 (3,14–9,04)	4,49 (3,67–5,05)	
CD3, • 10 <sup>9</sup> /л	1,56 (1,31–1,84)*	2,59 (1,56–3,48)	2,79 (12,25–3,51)	0,01
CD19, • 10 <sup>9</sup> /л	0,59 (0,53–0,82)	1,11 (0,72–1,45)*	0,51 (0,31–0,64)	0,01
CD4, • 10 <sup>9</sup> /л	1,03 (0,80–1,33)*	1,75 (1,2–2,05)	2,17 (1,47–2,9)	0,01
CD8, • 10 <sup>9</sup> /л	0,56 (0,35–0,9)*	0,68 (0,39–1,01)	0,77 (0,59–1,04)	
CD16/56, • 10 <sup>9</sup> /л	0,56 (0,29–0,73)	0,55 (0,31–1,41)	0,57 (0,35–0,85)	
CD45RO, • 10 <sup>9</sup> /л	0,12 (0,10–0,23)	0,18 (0,14–0,33)	0,23 (0,16–0,35)	
CD45RA, • 10 <sup>9</sup> /л	2,0 (1,53–2,69)*	2,93 (2,05–4,06)	3,89 (2,77–4,23)	0,01
Неоптерин, нмоль/л	21,19 (13,25–24,56)	30,7 (23,9–42,4)*	25,6 (20,76–27,82)	0,01

Примечание. \* $p < 0,017$  — статистически значимые различия с доношенными новорожденными;  $p$  — уровень значимости различий между 1-й и 2-й группами.

лимфоцитов у мальчиков относительно показателей группы сравнения.

Важной характеристикой пула периферических лимфоцитов является его антигенный репертуар. «Наивные» клетки отвечают за разнообразие репертуара, а клетки памяти обеспечивают повышенное начальное количество лимфоцитов для относительно небольшого числа знакомых патогенов. Уменьшение количества «наивных» клеток свидетельствует о снижении процессов пролиферации лимфоцитов, что приводит к запаздыванию иммунного ответа на проникающие в организм антигены [18]. Следовательно, снижение уровня экспрессии этого маркера наряду с уменьшением численности CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов у недоношенных мальчиков свидетельствует о низкой дифференцировке и пролиферативной активности клеток пуповинной крови.

Таблица 2. Содержание цитокинпродуцирующих клеток и сывороточных цитокинов в пуповинной крови у новорожденных с экстремально низкой массой тела, Me (P25–P75)

Показатель	1-я группа — мальчики (n=35)	2-я группа — девочки (n=39)	3-я группа (доношенные дети, n=31)	p
CD3+IFN- $\gamma$ + спонт., %	1,89 (1,07–2,9)	3,18 (1,66–4,37)	2,11 (1,02–5,74)	0,011
CD3+IL-4+ спонт., %	1,2 (0,68–2,28)*	2,1 (1,05–3,47)	3,23 (2,06–5,91)	
CD3+IFN- $\gamma$ + / CD3+IL-4+ спонт., усл.ед.	2,15 (1,0–3,0)*	2,0 (1,09–3,0)*	0,65 (0,43–1,02)	
CD3+IFN- $\gamma$ + стим., %	4,49 (1,41–6,0)	3,77 (1,4–8,88)	3,45 (2,14–7,46)	
CD3+IL-4+ стим., %	2,72 (1,47–3,85)*	3,32 (1,54–4,95)*	3,89 (3,27–10,1)	0,03
CD3+IFN- $\gamma$ + / CD3+IL-4+ стим., усл.ед.	2,76 (1,3–3,16)*	1,3 (1,23–2,25)*	1,0 (0,58–1,38)	0,03
IFN- $\gamma$ , пг/мл	11,38 (9,75–13,0)*	7,0 (5,45–9,3)*	12,71 (10,69–20,0)	0,001
IL-4, пг/мл	0,89 (0,5–1,63)*	2,4 (2,02–2,9)	2,67 (2,26–3,18)	0,001
IFN- $\gamma$ /IL-4, усл.ед.	10,0 (6,41–21,28)*	3,6 (2,76–4,92)*	4,06 (3,11–5,92)	0,001

Примечание. \* $p < 0,017$  — статистически значимые различия с доношенными новорожденными;  $p$  — уровень значимости различий между 1-й и 2-й группами; спонт. — спонтанный, стим. — стимулированный.

с экстремально низкой массой тела не отличалось от показателей у доношенных детей. У мальчиков относительное количество CD3+IFN- $\gamma$ + лимфоцитов было снижено только по сравнению с показателями у девочек того же гестационного возраста, а процент CD3+IL-4+ клеток был значимо ниже аналогичных показателей группы сравнения. У всех детей с экстремально низкой массой тела отмечалось повышенное значение индекса поляризации относительно показателей у доношенных детей. Статистически значимых различий в соотношении Т-лимфоцитов, продуцирующих про- и противовоспалительные цитокины, у новорожденных 1-й и 2-й групп не выявлено.

При стимуляции цитокинпродуцирующих клеток у новорожденных основных групп отмечалось снижение процентного содержания CD3+IL-4+ клеток и повышенное соотношение CD3+IFN- $\gamma$ + / CD3+IL-4+ популяций относительно показателей группы сравнения.

Содержание сывороточного IFN- $\gamma$  у всех детей основных групп было статистически значимо ниже, чем у доношенных новорожденных. При этом у мальчиков наблюдалось снижение уровня IL-4 относительно показателей у детей группы сравнения и новорожденных девочек. Значение индекса поляризации цитокинпродуцирующих клеток у мальчиков, напротив, превышало показатели у доношенных детей и новорожденных 1-й группы.

### Заключение

Дети, рожденные с экстремально низкой массой тела, вне зависимости от половой принадлежности

находятся в сопоставимых условиях внутриутробного неблагополучия (нарушение маточно-плацентарного кровообращения, фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия, хроническая внутриматочная инфекция), что приводит к осложненному течению неонатального периода. Состояние иммунной системы детей с экстремально низкой массой тела при рождении характеризуется наличием лейкопении, снижением относительного содержания стимулированных Т-лимфоцитов, продуцирующих IL-4; повышением соотношения провоспалительных и регуляторных цитокинпродуцирующих клеток на спонтанном уровне и при стимуляции, а также снижением концентрации сывороточного IFN- $\gamma$ .

Количественные характеристики Т-лимфоцитов у девочек при рождении соответствуют показателям у доношенных детей. Установлено повышение уровня неоптерина в 1-е сутки жизни и содержания В-клеток.

Уменьшение количества CD3+, CD4+ и CD8+ субпопуляций, сниженное содержание CD3+IL-4+ клеток при рождении, а также низкая продукция IL-4 в 1-е сутки жизни, по сравнению с доношенными новорожденными, свидетельствуют о большей функциональной незрелости иммунной системы у мальчиков.

Таким образом, установленные гендерные особенности в клиническом состоянии и в формировании иммунного ответа детей с экстремально низкой массой тела могут служить основой для продолжения исследований в направлении дифференцированного подхода при вакцинации недоношенных новорожденных в постнатальном периоде.

(Конфликт интересов не представлен)

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ingemarsson I. Gender aspects of preterm birth. *BJOG* 2003; 110: Suppl. 20: 34–38.
2. Wiegand V., Eyring M., Wunder C. et al. Age-related changes in intracellular cytokine expression in healthy children. *Eur Cytokine Netw* 2009; 20: 2: 75–80.
3. Stevenson D.K., Verter J., Fanaroff A.A. et al. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: 3: 182–185.
4. Абрамченко В.В. Перинатальная психология: теория, методология, опыт. Петрозаводск: ИнтелТек, 2004; 350. (Abramchenko V.V. Perinatal Psychology: Theory, methodology, experience. Petrozavodsk: IntelTek, 2004; 350. (in Russ))
5. Белозай К.Н. Современные подходы к психологическому исследованию беременности. М: РГУ, 2004; 498. (Belogaj K.N. Modern approaches to the study of psychological pregnancy. Moscow: RGU, 2004; 498. (in Russ))
6. Kent A.L., Wright I.M., Abdel-Latif M.E. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants; New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units Audit Group. *Pediatrics* 2012; 129: 1: 124–131.
7. Румянцев С.А., Плясунова С.А. Оценка факторов, влияющих на клеточный состав пуповинной крови. *АГ-Инфо* 2011; 1: 12–19. (Rumjancev S.A., Pljasunova S.A. Evaluation of factors affecting the cellular composition of umbilical cord blood. *AG-Info* 2011; 1: 12–19. (in Russ))
8. Зими́на Н.Н., Румя́нцев С.А., Майорова О.А. Влияние острой и хронической внутриутробной гипоксии плода на формирование клеточного состава пуповинной крови доношенных новорожденных. Современные технологии в диагностике и лечении 2010; 2: 48–57. (Zimina N.N., Rumjancev S.A., Majorova O.A. Effect of acute and chronic fetal hypoxia on the formation of the cellular composition of the umbilical cord blood of term newborns. *Sovremennye tehnologii v diagnostike i lechenii* 2010; 2: 48–57. (in Russ))
9. Gilliver S.C. Sex steroids as inflammatory regulators. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120: 2–3: 105–115.
10. Kim-Fine S., Regnault T.R., Lee J.S. et al. Male gender promotes an increased inflammatory response to lipopolysaccharide in umbilical vein blood. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 11: 2470–2474. doi: 10.3109/14767058.2012.684165.
11. Pembrey L., Newell M.L., Tovo P.A. Age-related lymphocyte and neutrophil levels in children of hepatitis C-infected women. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 9: 800–807. doi: 10.1097/INF.0b013e31816ffc0e.
12. DeMeo S. D., Raman S.R., Hornik C.P. et al. Adverse Events

- After Routine Immunization of Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 8: 740–745. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.0418.
13. Чистякова Г.Н., Чарипова Б.Т., Тарасова М.Н. и др. Особенности состояния иммунной системы и характер микробной колонизации у детей с экстремально низкой массой тела. *Педиатрия* 2013; 92: 2: 42–48. (Chistyakova G.N., Charipova B.T., Tarasova M.N. et al. Features of the immune system and the nature of microbial colonization in children with extremely low birth weight. *Pediatriya* 2013; 92: 2: 42–48. (in Russ))
  14. Чистякова Г.Н. Иммунологические факторы риска неонатальной смертности новорожденных с экстремально низкой массой тела. *Рос иммунолог журн* 2014; 8: 3: 422–424. (Chistyakova G.N. Immunologic Risk Factors neonatal mortality rate of extremely low birth weight. *Ros immunolog zhurn* 2014; 8: 3: 422–424. (in Russ))
  15. Яцык Г.В., Бомбардилова Е.П., Харитонов Н.А. Проблемы и перспективы выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела. *Вестн РАМН* 2008; 12: 41–44. (Jacyk G.V., Bombardirova E.P., Haritonova N.A. Problems and perspectives of nursing infants with extremely low birth weight. *Vestn RAMN* 2008; 12: 41–44. (in Russ))
  16. 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 perspectives of nursing of children with extremely low body weight at the present stage. *Ros vestn perinatol i pediater* 2006; 4: 8–11. (in Russ))
  17. Сергеева А.И., Левина А.А., Мамукова Ю.И. и др. Показатели феррокинетики и состояния эритропоэза при ранней анемии недоношенных детей. *Педиатрия* 2006; 1: 26–31. (Sergeeva A.I., Levina A.A., Mamukova Yu.I. et al. Indicators of ferrokinetics and state of erythropoiesis with early anemia in preterm infants. *Pediatriya* 2006; 1: 26–31. (in Russ))
  18. Романюха А.А. Старение иммунитета. Анализ данных и математическое моделирование. В кн.: Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний. М: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012; 79–85. (Romanyukha A.A. The aging of the immune system. Data analysis and mathematical modeling. In: *Mathematical models in immunology and epidemiology of infectious diseases*. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2012; 79–85. (in Russ))
  19. Walker J.C., Smolders M.A., Gemen E.F. et al. Development of Lymphocyte Subpopulations in Preterm Infants. *Scand J Immunol* 2011; 73: 1: 53–58.
  20. Ибадова Т.И. Клиническое значение содержания неоптерина в крови новорожденных детей с гипоксическими поражениями ЦНС. *Педиатрия* 2012; 91: 4: 160–162. (Ibadova T.I. The clinical significance of neopterin content in the blood of newborns with hypoxic lesions of the central nervous system. *Pediatriya* 2012; 91: 4: 160–162. (in Russ))

Поступила 16.05.2016  
Received on 2016.05.16

## Профилактика инвалидизации недоношенных детей в оториноларингологии

М.Р. Богомилский<sup>1</sup>, И.В. Рахманова<sup>1</sup>, А.Г. Матроскин<sup>1</sup>, С.Л. Морозов<sup>2</sup>, Е.И. Шабельникова<sup>2</sup><sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»;<sup>2</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Prevention of disability in preterm infants in otorhinolaryngology

M.R. Bogomilsky<sup>1</sup>, I.V. Rakhmanova<sup>1</sup>, A.G. Matroskin<sup>1</sup>, S.L. Morozov<sup>2</sup>, E.I. Shabelnikova<sup>2</sup><sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; <sup>2</sup>Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Представлены основные проблемы со стороны ЛОР-органов у недоношенных детей, приводящие в дальнейшем к их инвалидизации. Подчеркнуто, что недоношенные дети находятся в группе риска по глухоте и тугоухости. Снижение слуха у ребенка в возрасте до 1 года провоцирует задержку предречевого и речевого развития, что затрудняет его социальную адаптацию. Вышесказанное определяет более тщательное динамическое наблюдение за развитием слуховой функции и речи у недоношенных детей различного гестационного возраста в течение первых 3 лет жизни.

**Ключевые слова:** недоношенный ребенок, тугоухость, патология полости носа, предречевое развитие, социальная адаптация.

**Для цитирования:** Богомилский М.Р., Рахманова И.В., Матроскин А.Г., Морозов С.Л., Шабельникова Е.И. Профилактика инвалидизации недоношенных детей в оториноларингологии. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 30–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-30-33

The paper presents common ENT problems in premature infants, which lead to their disability in the future. It is emphasized that premature babies are in a group at risk for deafness and poor hearing. Decreased hearing in an infant under the age of 1 year provokes prespeech and speech developmental delays that complicate his/her social adjustment. The aforesaid determines a more thorough follow-up of the development of auditory function and speech in preterm infants of different gestational ages during the first 3 years of life.

**Keywords:** preterm infants, poor hearing, pathology of the nasal cavity, prespeech development, social adjustment.

**For citation:** Bogomilsky M.R., Rakhmanova I.V., Matroskin A.G., Morozov S.L., Shabelnikova E.I. Prevention of disability in preterm infants in otorhinolaryngology. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 30–33 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-30-33

Известно, что за последние десятилетия в связи с воздействием ряда неблагоприятных факторов (профессиональные вредности, уровень образования родителей, курение, алкоголизм, возраст матери моложе 17 и старше 30 лет, «дефицитное» питание беременной женщины и др.) [1, 2] процент невынашивания беременности значительно увеличился. По данным экспертов ВОЗ, он сейчас составляет 5–18% [3, 4]. В полной мере это относится и к нашей стране.

В то же время происходящие в России модернизация родильных домов, строительство современных перинатальных центров, активная подготовка кадров позволяют не только снизить неонатальную смертность,

но и выхаживать гораздо больше недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела. Рожденный раньше срока физиологических родов ребенок в этих учреждениях получает специализированную медицинскую помощь сразу же после рождения. Однако именно этот контингент детей с осложнениями периода новорожденности в дальнейшем составляет основную группу риска по инвалидизации в детском возрасте [5]. В настоящее время процент инвалидности среди детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, остается высоким — от 10 до 50% [6]. Это связано также с множеством ранних и отдаленных осложнений неонатального и перинатального периодов [6]. К сожалению, следует отметить, что даже при отсутствии явных инвалидирующих нарушений эти дети попадают в группу риска по возникновению соматической, неврологической, сенсорной и другой патологии [5].

В течение почти всего первого года жизни у таких новорожденных сохраняются изменения со стороны бронхолегочной системы, нестабильность гемодинамики, склонность к вирусно-бактериальной инфекции, высокая частота развития рахита, анемии, дисфункции желудочно-кишечного тракта, дискинезии желчевыводящих путей и т.д. Кроме того, у большинства из них имеются проблемы со зрением и перинатальное поражение ЦНС. Понятно, что эти дети нуждаются в особом внимании со стороны медиков

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Богомилский Михаил Рафаилович — д.м.н., проф., член.-корр РАН, засл. деятель науки, зав. кафедрой оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

119049 Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9

Рахманова Ирина Викторовна — д.м.н., зав. НИЛ клинической и экспериментальной детской оториноларингологии, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Матроскин Александр Геннадьевич — к.м.н., научный сотрудник лаборатории

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., н. сотр. отделения наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Шабельникова Екатерина Игоревна — к.м.н., ст.н.сотр. НИЛ общей патологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

и общества в целом. Однако на сегодняшний день у нас в стране отмечается значительный разрыв между научно-обоснованными и внедренными в практику специализированных клиник высокими технологиями выхаживания недоношенных детей и последующим их наблюдением в общей амбулаторно-поликлинической сети [7].

Недоношенные дети различного возраста в настоящее время находятся в ведении врачей различных специальностей, в том числе и ЛОР-специалистов. В связи с этим профилактика инвалидизации и своевременная реабилитация таких детей становится важной проблемой в оториноларингологии.

Проблема патологии ЛОР-органов возникает с самого момента рождения недоношенного ребенка. Первая из них — патологические изменения полости носа и носоглотки в связи с длительным применением искусственной вентиляции легких и СРАР<sup>1</sup>-терапии при тяжелом и крайне тяжелом состоянии недоношенных детей [8].

Дело не в нарушении носового дыхания, а в том, что дети не могут в этот период существовать без СРАР-терапии, находясь на ней месяцами. Используемые при СРАР биназальные канюли оказывают постоянное давление на перегородку носа и незрелые мягкие ткани, что приводит к пролежням, вплоть до некроза мягких тканей (рис. 1), иногда даже к риногенному сепсису [9].

Кроме того, у детей возникают такие патологические изменения полости носа и носоглотки, как



Рис. 1. Дети первых суток жизни на СРАР-терапии, срок гестации 30 нед.

- а — I степень повреждений (гиперемия);
- б — поверхностная язва кожно-перепончатой части перегородки носа;
- в — стадия язвенных изменений кожно-перепончатой части перегородки носа с распространением на четырехугольный хрящ;
- г — III степень повреждений (некроз кожно-перепончатой части перегородки носа).

<sup>1</sup> Методика самостоятельного дыхания под постоянным положительным давлением.

синехии слизистой носа, атрофия перепончатой части перегородки носа, западение крыла носа и др. (рис. 2) [9, 10]. При этом частота выявления и степень тяжести травматических повреждений мягких тканей обратно пропорциональны сроку гестации и массе тела.

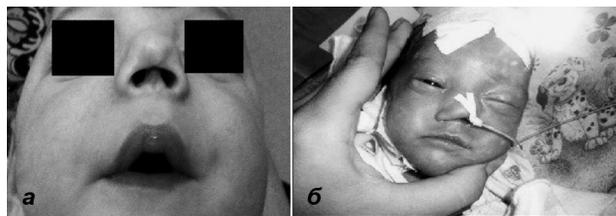


Рис. 2. Патологические изменения полости носа после СРАР-терапии.

- а — атрофия кожно-перепончатой части перегородки носа до четырехугольного хряща у ребенка в возрасте 1 год 5 мес;
- б — опущение хряща правого крыла носа с деформацией наружного носа у ребенка 3 мес фактической жизни.

В настоящее время разработаны новые медицинские технологии по комплексным лечебно-профилактическим мероприятиям посттравматических изменений носа у новорожденных детей, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии [11]. В них подробно описан комплекс действий, направленных на предотвращение ятрогенных изменений со стороны носа и инструкция к применению специального протектора для СРАР (патент № 2411920) [12] (рис. 3). Такое раннее проведение лечебно-профилактических мероприятий снижает частоту травматических повреждений носа на 51%, при этом частота образования поверхностной язвы снижается на 40,6%, некроза кожно-перепончатой части перегородки — на 26,8% [13].

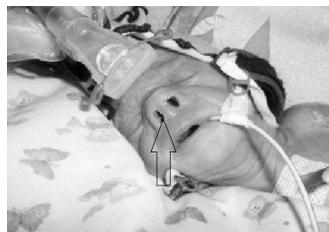


Рис. 3. Назальная канюля — протектор у недоношенного ребенка, получающего СРАР-терапию (подложка указана стрелкой).

Наряду с травматическими повреждениями мягких тканей, у недоношенных детей выявляются особенности течения патологических процессов в среднем ухе, процент которых достаточно высок — 42% [14]. При этом следует указать, что у 10% недоношенных экссудативный средний отит протекает достаточно тяжело и в дальнейшем необходимо проведение хирургического вмешательства (тимпанопункции или шунтирования барабанной перепонки) [14]. Бессимптомное течение экссудативного среднего отита, отсутствие своевременно установленного диагноза и лечения могут приводить к стойким изменениям в среднем ухе и развитию тугоухости уже в раннем детском возрасте, что в значительной мере будет затруднять развитие

и социальную адаптацию ребенка [15].

Не менее актуальной проблемой в настоящее время является высокий риск развития сенсоневральной тугоухости и глухоты у недоношенных детей. Причинами данной патологии часто становятся: гипербилирубинемия [16], низкая или экстремально низкая масса тела [17], задержка внутриутробного роста [18], внутриутробная инфекция (цитомегаловирусная, хламидийная, герпесвирусная) [19], применение ототоксических препаратов (антибиотиков аминокликозидного и гликопептидного ряда, диуретиков и др.) в связи с тяжелым течением сопутствующих заболеваний [20] и другие факторы [6].

Ю.С. Ишановой и соавт. (2012) показано, что, наряду с физиологическим (транзиторным) снижением слуха [21], возникающим вследствие незрелости слухового анализатора и исчезающим к 1 году жизни, у 5% недоношенных детей все же сохраняется тугоухость или глухота (что совпадает с данными мировой литературы). Причем данный вид снижения слуха практически не поддается консервативной терапии и требует ранней реабилитации. Современные методы исследования слухового анализатора у детей до 1 года жизни (высокочастотная тимпанометрия, отоакустическая эмиссия, исследование слуха методом стационарных и коротколатентных вызванных потенциалов) позволяют исследовать его периферический, проводниковый и центральный отделы.

В 2012 г. кафедрой оториноларингологии и НИЛ детской оториноларингологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова совместно с ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» были разработаны алгоритмы исследования слуховой функции у недоношенных детей разного гестационного возраста и методические рекомендации по исследованию слуховой функции у недоношенных детей [22, 23]. В рекомендациях вводится понятие аудиологического мониторинга у недоношенных детей, указываются сроки и этапы, виды исследований и место проведения обследований слуховой функции. У недоношенных детей важно определить топику поражения слуха уже в первые месяцы жизни, так как своевременно начатая реабилитация важна для формирования речевой функции и предупреждения формирования у них глухонмоты.

Ранний возраст — период интенсивного развития всех психических функций. Основное достижение этого периода — овладение речью, которая становится фундаментом для дальнейшего развития ребенка. Поэтому необходимо вовремя заметить,

скорректировать отставание в формировании речевой функции и стимулировать ее развитие. Отсутствие программы для детей раннего возраста не дает возможности реализовать потенциал «сенситивного периода» в развитии речи детей и избежать появления общего недоразвития в дальнейшем.

Для решения проблемы улучшения качества жизни недоношенных детей разработана комплексная программа специализированного аудиологического и медико-педагогического сопровождения уже с первых месяцев жизни ребенка, направленная на раннее выявление нарушений слуха и других факторов, ведущих к нарушениям развития. Исследованиями И.В. Рахмановой и соавт. (2014) показано, что в большинстве случаев у недоношенных детей выявляется отставание по всем показателям психического развития: моторики, зрительного и слухового восприятия, коммуникативно-познавательной и эмоциональной сфер, предречевой и речевой активности. Степень этого отставания разная и зависит от следующих причин: отягощенного анамнеза ребенка, наличия и степени тяжести перинатальной патологии, зрелости ЦНС и сохранности сенсорных функций, соматического состояния. Тугоухость и перинатальное поражение ЦНС приводят у недоношенных детей к задержке психомоторного развития. Даже транзиторные нарушения слуховой функции у недоношенных детей первых месяцев жизни провоцируют торможение предречевого развития, что при отсутствии соответствующих занятий приводит к грубым нарушениям речи и невозможности к адаптации в социальной среде [6].

В связи с этим возрастает роль тесного взаимодействия оториноларинголога-аудиолога, невролога и логопеда в решении данной проблемы. Своевременное аудиологическое обследование недоношенного ребенка и параллельно проводимая ранняя психолого-педагогическая диагностика являются наиболее эффективным средством выявления, предупреждения и коррекции нарушения речевого развития [6].

Таким образом, учитывая морфофункциональную незрелость всех органов и систем недоношенного ребенка, а также воздействие ряда факторов, ведение таких детей следует осуществлять комплексно с динамическим наблюдением и обследованием у всех специалистов, в том числе и оториноларингологов, в течение первых трех лет жизни. Это в какой-то степени позволит не только сохранить жизнь недоношенному ребенку, но и избежать инвалидизации, стать полноценным здоровым членом общества.

*(Конфликт интересов не представлен)*

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Тихомиров А.Л., Лубнин Д. М. Привычное невынашивание беременности: причины, диагностика и современные подходы к терапии. Фарматека [Электронный ресурс] 2004; 1: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/5260> (дата

обращения 23.09.2015). (Tikhomirov A.L., Lubnin D.M. Habitual not incubation of pregnancy: reasons, diagnostics and the modern approaches to therapy. Farmateka 2004; 1: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/5260> (in Russ))

2. *Линева О.И., Катасонова О.И., Катасонова З.А.* Факторы риска невынашивания беременности в промышленно развитом городе. Известия Самарского научного центра Российской академии наук 2009; 11: 5: 887–890. (Lineva O.I., Katasonova O.I., Katasonova Z.A. Risk factors for miscarriage in the industrialized city. Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk 2009; 11: 5: 887–890. (in Russ))
3. *Молоканова Н.П., Гавриков Л.К.* Применение парентерального питания у недоношенных детей. Вopr соврем педиатр 2015; 14: 2: 207–211. (Molokanova N. P., Gavrikov L.K. The use of parenteral nutrition in children nedonodents. Vopr sovremen pедиатр 2015; 14: 2: 207–211. (in Russ))
4. *Beck S.* The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of material mortality and morbidity. Bull World Health Organ 2010; 88: 1: 1–80.
5. *Яцук Г.В., Бомбардинова Е.П.* Проблемы и перспективы выхаживания недоношенных детей с экстремально низкой массой тела. Вестн РАМН 2008; 12: 41–44. (Jacyk G.V., Bombardirova E.P. Problems and perspectives of nursing premature infants with extremely low birth weight. Vestn RAMN 2008; 12: 41–44. (in Russ))
6. *Рахманова И.В., Зинкер Г.М.* Организация специализированной аудиологической медицинской помощи и совместного медико-педагогического сопровождения недоношенных детей в условиях амбулаторно-поликлинической службы крупного стационара. Вopr соврем педиатр 2014; 13: 2: 112–118. (Rahmanova I.V., Zinker G.M. Organization of specialized audiological care and joint health — pedagogical support of preterm children in out-patient department of a large hospital. Vopr sovremen pедиатр 2014; 13: 2: 112–118. (in Russ))
7. *Кешишян Е.С., Сахарова Е.С.* Психомоторное развитие как критерий неврологического здоровья недоношенного ребенка. Лечащий врач 2004; 5: 57–60. (Keshishyan E.S., Saharova E.S. Psychomotor development as a criterion of health-neurological premature baby. Lechashhij vrach 2004; 5: 57–60. (in Russ))
8. *Rush V.V., Rakhmanova I.V., Bogomilsky M.R., Volodin N.N.* Posttraumatic damages of nasal soft tissues under CPAP and methods of their prevention. J Mat — Fet Neonat Med 2010; 23: 1: 607.
9. *Раш В.В., Володин Н.Н., Богомилский М.Р. и др.* Профилактика ятрогенных повреждений биназальными канюлями мягких тканей носа на фоне дыхательной поддержки CPAP. Вopr гинекол, акуш и перинатол 2011; 10: 3: 38–43. (Rash V.V., Volodin N.N., Bogomil'skij M.R. et al. Prevention of iatrogenic damage binazalnaya cannulas nasal soft tissue on a background of respiratory support CPAP. Vopr ginekol, akush i perinatol 2011; 10: 3: 38–43. (in Russ))
10. *Nascimento R.M., Ferriara A.L.* The frequency of nasal injury in newborns due to the use of continuous positive airway pressure with prongs. Rev Lat Am Enfermagem 2009; 17: 4: 94–489.
11. *Рахманова И.В., Котов В.Р., Раш В.В., Милева О.И.* Комплексная профилактика посттравматических изменений носа у новорожденных детей, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (медицинская технология). М.: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2012; 26. (Rahmanova I.V., Kotov V.R., Rash V.V., Mileva O.I. Comprehensive prevention of post-traumatic changes in the newborn nose de-children who are in intensive care unit (medical technology) Moscow: RNIMU im. N.I. Pirogova, 2012; 26. (in Russ))
12. *Володин Н.Н., Богомилский М.Р., Рахманова И.В. и др.* Патент на изобретение «Назальная канюля-протектор для новорожденных». 2009; 6. (Volodin N.N., Bogomil'skij M.R., Rahmanova I.V. et al. The patent for the invention of «Nasal Canula Protector for newborns». 2009; 6. (in Russ))
13. *Раш В.В.* Оптимизация ведения новорожденных детей в постреанимационном периоде. Автореф. дис...к.м.н. М., 2012; 26. (Rash V.V. V. Rush Optimizing the management of neonatal children postresuscitation de periods. Avtoref. diss. ... k.m.n. Moscow, 2012; 26. (in Russ))
14. *Рахманова И.В., Зинкер Г.М., Матроскин А.Г. и др.* Патология среднего уха у недоношенных детей различного гестационного возраста. Вестник РГМУ 2015; 1: 21–25. (Rahmanova I.V., Zinker G.M., Matroskin A.G. et al. Pathology of the middle ear in premature infants of different gestational age-TA. Vestnik RGMU 2015; 1: 21–25. (in Russ))
15. *Бобошко М.Ю., Савенко И.* Экссудативный средний отит у недоношенных детей первых 3 лет жизни. Врач 2014; 2: 56–59. (Boboshko M.Yu., Savenko I. Exudative middle otitis at prematurely born children of the first 3 years of life. Vrach 2014; 2: 56–59. (in Russ))
16. *Xie X., Liang Y.* Responsibility of mismatch negativity in neonates with hyperbilirubinemia. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 2011; 21: 1: 23–27.
17. *Eggermont J.J.* Defining and determining sensitive periods. Acta Otolaryngol 1986; 10: 5–9.
18. *Ледовских Ю.А.* Слуховая функция у детей с задержкой внутриутробного роста. Автореф. дис...к.м.н. М., 2014; 24. (Ledovskikh Yu.A. The auditory function in children with intrauterine growth. Avtoref. diss. ... k.m.n. Moscow, 2014; 24. (in Russ))
19. *Загоранская М.Е., Румянцева М.Г.* Эпидемиология нарушений слуха у детей. В кн.: Детская оториноларингология. Руководство для врачей. Под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005; 656–657. (Zagorjanskaja M.E., Rumjanceva M.G. Epidemiology of hearing loss in children. In: Children's otolaryngology. A guide for physicians. M.R. Bogomil'skij, V.R. Chistjakova (eds). Moscow: ОАО «Izdatel'stvo «Meditsina», 2005; 656–657. (in Russ))
20. *Sha S.H., Schacht J.* Stimulation of free radial formation by aminoglycoside antibiotics. Hear Res 1999; 128: 112–128.
21. *Ишанова Ю.С.* Изучение функционального состояния периферического отдела слухового анализатора в постнатальном онтогенезе (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис...к.м.н. М., 2012; 25. (Ishanova Yu.S. The study of the functional state of the peripheral acoustic analyzer in postnatal ontogenesis (clinical and experimental studies). Avtoref. diss. ... k.m.n. Moscow, 2012; 25. (in Russ))
22. *Корсунский А.А., Богомилский М.Р., Рахманова И.В. и др.* Организация аудиологической помощи недоношенным детям различного гестационного возраста в условиях поликлинических отделений. Методические рекомендации. М.: 2012; 17. (Korsunskij A.A., Bogomil'skij M.R., Rahmanova I.V. et al. Organization audilogic help preterm infants of different gestational age in the conditions of outpatient departments. Methodical recommendations. Moscow, 2012; 17. (in Russ))
23. *Рахманова И.В., Сапожников Я.М., Дьяконова И.Н. и др.* Методика аудиологического обследования недоношенных детей различного гестационного возраста методом регистрации вызванной отоакустической эмиссии. Медицинская технология. Под ред. М.Р. Богомилского, Н.Н. Володина. М., 2010; 32. (Rahmanova I.V., Sapozhnikov Ja.M., D'jakonova I.N. Methods audiological examination of premature babies-foot various gestational age by recording evoked otoacoustic emission. Medical technology. M.R. Bogomil'skij, N.N. Volodin. Moscow, 2010; 32. (in Russ))
24. *Сорокина О.Ю.* Инновационные подходы к диагностике и профилактике речевых нарушений у детей раннего возраста. Мат. международной заочной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педагогики и психологии». 2011; <http://sibac.info> (Sorokina O.Ju. Innovative approaches to the diagnosis and prevention of speech disorders in infants. Materials of International correspondence scientific-practical conference «Actual issues of pedagogy and psychology». 2011; <http://sibac.info> (in Russ))

Поступила 25.05.2016  
Received on 2016.05.25

## Алгоритм диагностики X-сцепленных форм умственной отсталости у детей

В.Ю. Воинова<sup>1,3</sup>, С.Г. Ворсанова<sup>1</sup>, Ю.Б. Юров<sup>2</sup>, И.Ю. Юров<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России», Москва; <sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» РАН, Москва; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва; <sup>4</sup>ГБОУ «Российская медицинская академия постдипломного образования», Москва, Россия

## An algorithm for the diagnosis of X-linked intellectual disability in children

V. Yu. Voinova<sup>1,3</sup>, S. G. Vorsanova<sup>1</sup>, Yu. B. Yurov<sup>2</sup>, I. Yu. Yurov<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Academician Yu. E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Mental Health Research Center, Russian Academy of Sciences, Moscow; <sup>3</sup>Moscow State University of Psychology and Pedagogy, Moscow; <sup>4</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

X-сцепленная умственная отсталость — клинически и генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний, обусловленных мутациями, локализованными на хромосоме X, приводящими к нарушению интеллектуального развития. В работе впервые определен удельный вес (6,54%) X-сцепленных заболеваний в структуре умственной отсталости у детей. Разработана система количественной оценки тяжести клинических проявлений при синдромах ломкой хромосомы X и Ретта. Научно обоснована система прогнозирования тяжести клинических проявлений X-сцепленных форм умственной отсталости, основанная на анализе влияния генетических и эпигенетических факторов (типа и положения мутации, инактивации хромосомы X). Определен вклад неслучайной X-инактивации в клинический полиморфизм различных форм X-сцепленной умственной отсталости, установлена ее роль как значимого диагностического маркера патологии. Показано, что исследование инактивации хромосомы X позволяет выявлять асимптоматических носительниц X-сцепленных мутаций для медико-генетического консультирования семей. Разработан алгоритм диагностики X-сцепленной умственной отсталости среди недифференцированных форм нарушений психического развития детей.

**Ключевые слова:** дети; X-сцепленная умственная отсталость; синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X; синдром Ретта; инактивация хромосомы X.

**Для цитирования:** Воинова В.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Юров И.Ю. Алгоритм диагностики X-сцепленных форм умственной отсталости у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 34–41. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-34-41

X-linked intellectual disability (XLID) is a clinically and genetically heterogeneous group of hereditary diseases caused by mutations on the X chromosome, which lead to impaired intellectual development. The paper determines for the first time the proportion of X-linked diseases (6.54%) in the pattern of intellectual disability in children. A system has been developed to quantify the clinical severity of fragile X mental retardation syndrome and Rett syndrome. A system has been scientifically justified to predict the clinical severity, which is based on an analysis of the impact of genetic and epigenetic factors (mutation type and location, X chromosome inactivation). The authors have determined the contribution of nonrandom X inactivation to the clinical polymorphism of various forms of XLID and established its role as an important diagnostic marker for pathology. It is shown that the study of X chromosome inactivation can identify asymptomatic female carriers of X-linked mutations to provide medical genetic counseling to families. An algorithm has been elaborated to diagnose XLID among the undifferentiated forms of mental developmental abnormalities in children.

**Keywords:** children, X-linked intellectual disability, fragile X mental retardation syndrome, Rett syndrome, X chromosome inactivation.

**For citation:** Voinova V. Yu., Vorsanova S. G., Yurov Yu. B., Yurov I. Yu. An algorithm for the diagnosis of X-linked intellectual disability in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 34–41 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-34-41

X-сцепленная умственная отсталость (X-linked intellectual disability) представляет собой клинически и генетически гетерогенную группу наследственных

заболеваний, обусловленных мутациями, локализованными на хромосоме X и приводящими к нарушению интеллектуального развития. Суммарная частота данных заболеваний в популяции варьирует от 1:1000 до 1,8:1000 [1, 2]. Проблема X-сцепленной умственной отсталости чрезвычайно актуальна не только из-за ее высокой распространенности, но и в связи с тем, что она сопровождается тяжелым поражением нервной системы и ведет к глубокой инвалидности.

С клинических позиций X-сцепленную умственную отсталость принято разделять на синдромальную и несиндромальную (неспецифическую) [3]. При синдромальных формах при клиническом осмотре ребенка, лабораторных и функциональных исследованиях обнаруживают различные аномалии, помимо нарушений интеллекта. Больные

© Коллектив авторов, 2016

**Адрес для корреспонденции:** Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., вед. н. сотр. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, проф. кафедры нейро- и патопсихологии развития Московского государственного психолого-педагогического университета  
Ворсанова Светлана Григорьевна — д.б.н., проф., рук. лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева  
125412 Москва, ул.Талдомская, д. 2

Юров Юрий Борисович — д.б.н., проф., рук. лаборатории цитогенетики и геномики Научного центра психического здоровья

Юров Иван Юрьевич — д.б.н., проф., рук. лаборатории молекулярной генетики мозга науч. ц. п. з., проф. кафедры медицинской генетики Российской медицинской академии последипломного образования

115522 Москва, Каширское шоссе, д. 34

с синдромальными формами могут иметь нарушения физического развития, пороки развития мозга и других органов, комплекс микроаномалий, неврологические симптомы, особенности поведения, метаболические расстройства. При несиндромальных формах X-сцепленной умственной отсталости эти признаки отсутствуют и наблюдается изолированная умственная отсталость [4]. Следует отметить, что деление на синдромальные и несиндромальные формы патологии не является специфичным только для X-сцепленной умственной отсталости, а используется и в отношении ее аутосомных форм.

До сих пор существуют трудности диагностики X-сцепленной умственной отсталости среди недифференцированных нарушений интеллекта, не определена этиология многих заболеваний данной группы, недостаточно изучена роль инактивации хромосомы X в формировании клинического полиморфизма X-сцепленной умственной отсталости, а также асимптоматического носительства мутаций X-сцепленных генов, что затрудняет проведение медико-генетического консультирования и определение генетического риска возникновения повторных случаев патологии. В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования была разработана система ранней эффективной диагностики X-сцепленных форм умственной отсталости на основе молекулярно-генетического, эпигенетического (исследование инактивации хромосомы X) и молекулярно-цитогенетического анализа клинического полиморфизма различных форм патологии.

### Характеристика детей и методы исследования

В основу работы положено комплексное клинико-генетическое обследование 703 детей в возрасте от 3 мес до 18 лет с X-сцепленной умственной отсталостью, выявленных среди 10 749 больных с недифференцированными формами нарушений интеллекта. Наблюдались дети с моногенными X-сцепленными синдромами, проявляющимися преимущественно у гетерозиготных девочек, такими как синдромы Ретта, Блоха—Сульцбергера, Айкарди, Гольца и др. ( $n=441$ ), моногенными X-сцепленными заболеваниями, проявляющимися преимущественно у гемизиготных мальчиков — синдромами ломкой хромосомы X (FRAXA), Хантера, Коффина—Лоури, Опица—Каведжиа, Симпсона—Голаби—Бемеля и др. ( $n=208$ ). Кроме того, обследованы 36 больных со структурными микроаномалиями хромосомы X и 18 детей с несиндромальными формами X-сцепленной умственной отсталости.

Использовались клинико-генеалогический, функциональные, цитогенетический, молекулярно-цитогенетические и молекулярно-генетические методы. Для повышения эффективности клинической диагностики в ходе исследования разработаны системы количественной оценки тяжести течения наиболее

частых X-сцепленных форм умственной отсталости — синдромов ломкой хромосомы X и Ретта. Данные системы представляли собой ранговые шкалы, разработанные на основании анализа фенотипа больных с указанными заболеваниями, и включали оценку психологического и неврологического статусов, комплекса микроаномалий, признаков поражения соединительной ткани, а также антропометрических показателей (всего 25 признаков для синдрома Ретта и 23 признака для синдрома ломкой хромосомы X). Шкалы построены таким образом, что учитывают не только наличие, но и экспрессивность каждого признака, оценка которой включает число градаций от 0 до 5 баллов. Для оценки тяжести состояния ребенка проводилось суммирование количества баллов, соответствующих каждому из симптомов. Разработанные шкалы использовались нами с целью исследования клинического полиморфизма заболеваний и зависимости фенотипических признаков от генотипа больных.

Молекулярно-генетические, цитогенетический и молекулярно-цитогенетические методы были разработаны и осуществлялись в лабораториях молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний НИКИ педиатрии и цитогенетики и геномики психических заболеваний Научного центра психического здоровья РАМН [5]. Определение мутаций гена *MECP2* проводилось с помощью прямого автоматического секвенирования. При анализе числа CGG-повторов в промоторе гена *FMR1* использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим капиллярным электрофорезом в полиакриламидном геле. Анализ особенностей инактивации хромосомы X был основан на метилчувствительной рестрикции фланкирующих последовательностей экспансии тринуклеотидных (CAG)<sub>n</sub>-повторов интрона 1 гена андрогенового рецептора (*AR*) с последующим количественным ПЦР-анализом. При анализе метафазных хромосом, полученных из культивированных лимфоцитов периферической крови, применялись методы G- и C-окрашивания. Для проведения серийной сравнительной геномной гибридизации (серийной CGH) использовался наночип Constitutional Chip® 4.0 фирмы Perkin Elmer, который позволяет сканировать геном с разрешением 0,5–1 млн парнуклеотидов (пн) и имеет более 600 ВАС проб на хромосому X [6].

Применялись стандартные методы статистической обработки: программа данных SPSS (Statistical Package for Social Sciences), включающая стандартные методы для медико-биологических исследований.

### Результаты и обсуждение

#### Оценка удельного веса X-сцепленной умственной отсталости

Среди 10 749 детей с нарушениями интеллекта, наблюдавшихся в клиниках Научно-исследовательского клинического института педиатрии,

выявлены 703 (6,54%) ребенка с X-сцепленными заболеваниями. Удельный вес наиболее частых форм X-сцепленной умственной отсталости составил для синдрома Ретта 4,28% среди девочек, а для синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, — 4,16% среди мальчиков. Высокий удельный вес X-сцепленной умственной отсталости и наиболее часто встречающихся ее форм определяет актуальность исследований данной патологии. Согласно данным литературы, удельный вес X-сцепленных форм умственной отсталости оценивается как 10–12% [7]. Причина более низкой (выявленной нами по сравнению с ожидаемой) частотой патологии заключается в сложности идентификации случаев несиндромальных форм, нераспознаваемых клиническими методами. Удельный вес 6,54% в большей степени отражает частоту синдромальных форм X-сцепленной умственной отсталости, нежели патологии в целом. Следовательно, значительная часть случаев X-сцепленной умственной отсталости остается в группе недифференцированных форм. В связи с этим представляется особо значимым поиск лабораторных диагностических маркеров, общих для данной группы заболеваний, и разработка диагностического алгоритма для X-сцепленной умственной отсталости.

#### Генеалогические исследования в семьях с X-сцепленной умственной отсталостью

Проведен анализ 595 родословных детей с X-сцепленной умственной отсталостью, включавших сведения о 19 789 индивидуумах (табл. 1). Генеалогическое исследование имело наибольшее значение в семьях больных с несиндромальными формами патологии ( $n=18$ ), поскольку X-сцепленный характер наследования нарушений интеллекта служил единственным критерием, согласно которому в этих семьях была идентифицирована X-сцепленная умственная отсталость.

Как видно из табл. 1, генеалогический анализ малоинформативен в диагностике X-сцепленных синдромов, проявляющихся преимущественно у гетерозигот: только в одной из 354 семей с синдромом Ретта и одной из 13 семей с синдромом Блоха–Сульцбергега заболевание встречалось более чем у одного индивидуума, а в остальных было спорадическим. В то же время генеалогический анализ сыграл значимую роль в диагностике синдромальных форм X-сцепленной умственной отсталости, проявляющихся преимущественно у гемизигот: в 35 (17%) из 208 проанализированных родословных заболевание наблюдалось более чем у одного мальчика, т.е. получены доказательства сцепленного с полом наследования заболевания (синдромы ломкой хромосомы X, Опица–Каведжиа, Менкеса, Аарского и др.).

#### Молекулярно-генетические, молекулярно-цитогенетические исследования и анализ корреляций генотип/фенотип при X-сцепленной умственной отсталости

У 114 детей мужского пола, отобранных из группы больных с недифференцированной умственной отсталостью при использовании шкалы количественной оценки клинических признаков синдрома ломкой хромосомы X (более 50 баллов), исследовалось количество CGG-повторов в гене *FMRI* (рис. 1, а). Экспансия тринуклеотидных повторов была обнаружена в 46 (40%) из 114 случаев, что в более чем 10 раз превышает процент подтверждения этого диагноза в зарубежных генетических центрах (2–3,8%) [8]. Полученные данные указывают на эффективность отбора больных с помощью количественной клинической шкалы. У родственников пациентов по материнской линии мутации и премутации гена *FMRI* были выявлены в 43 (84%) из 107 случаев (рис. 1, б). У этих родственников были обнаружены заболевания, ассоциированные с премутацией гена *FMRI*, — раннее наступление менопаузы у женщин и синдром тремора и атаксии у мужчин. Поскольку эти индивидуумы

Таблица 1. Результаты генеалогического анализа в семьях с X-сцепленной умственной отсталостью ( $n=595$ )

Нозологические формы	Число проанализированных родословных	Число семейных случаев	Удельный вес семейных случаев среди всех проанализированных, %
Синдромы, проявляющиеся преимущественно у гетерозиготных девочек	369	2	0,5
В том числе:			
Блоха–Сульцбергега	13	1	8
Ретта	354	1	0,3
Айкарди	1	0	0
Гольца	1	0	0
Синдромы, проявляющиеся преимущественно у гемизиготных мальчиков	208	35	17
В том числе:			
синдром ломкой хромосомы X	46	9	20
мукополисахаридоз II типа	17	1	6
редкие синдромы	155	33	21
Несиндромальные формы X-сцепленной умственной отсталости	18	18	100

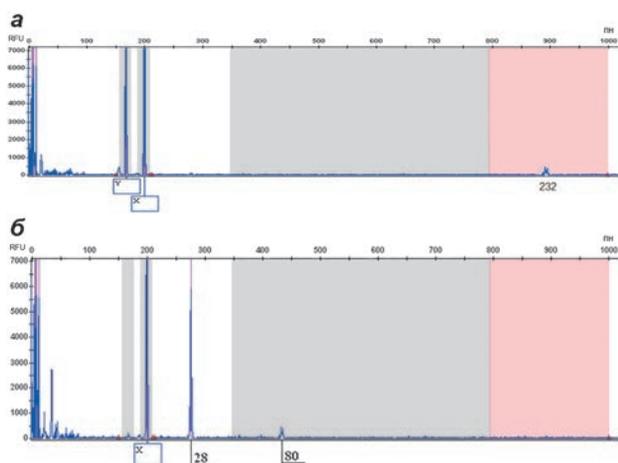


Рис. 1. Анализ количества тринуклеотидных повторов в промоторе гена *FMR1* методом ПЦР с последующим капиллярным электрофорезом.

На электрофореграммах продуктов ПЦР определено: а – ~232 CGG-повтора (полная мутация гена *FMR1*) у ребенка с синдромом FRAXA; б – 80 CGG-повторов (премутация гена *FMR1*) у матери ребенка с синдромом умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X.

имеют высокий риск рождения детей с умственной отсталостью, то их выявление представляется исключительно важным.

Суммарная оценка тяжести фенотипа по клинической шкале и оценка экспрессивности отдельных признаков (зрительный контакт, ускоренный темп речи, комплекс лицевых микроаномалий, макроорхизм, аномалии соединительной ткани и увеличение окружности головы) у детей с синдромом ломкой хромосомы X была статистически достоверно выше, чем у больных с недифференцированными формами умственной отсталости (критерий Манна–Уитни,  $p < 0,001$ ). Клинические признаки, по которым эти дети статистически достоверно отличались, можно считать наиболее специфичными для заболевания и использовать для его выявления среди недифференцированных форм умственной отсталости. У гетерозиготных по полной мутации девочек степень нарушений интеллекта широко варьировала.

У детей с синдромом Ретта мутации гена *MECP2* были обнаружены в 315 (91%) из 354 случаев, что является одним из самых высоких среди опубликованных в литературе показателей эффективности клинической диагностики заболевания и, по-видимому, служит результатом строгого отбора детей с помощью разработанной клинической шкалы. Рекуррентные мутации были определены у 201 (64%) ребенка, наиболее частой была мутация R255X, найденная у 50 (16%) детей, в том числе у пары конкордантных по синдрому Ретта близнецов. Вторая наблюдавшаяся нами пара конкордантных близнецов имела мутацию R270X, частота которой в наблюдавшейся когорте детей с мутациями составила 11%. Частоты других рекуррентных мутаций: 3% для R106W,

7% для R133C, 14% для T158M, 11% для R168X, 3% для R294X и 8% для R306C. Большинство детей с мутациями в гене *MECP2* были женского пола, за исключением двух мальчиков с классическим течением заболевания, у которых определен соматический мозаицизм по мутациям R168X и R270X. У одного из мальчиков (с мутацией R270X) наблюдался тканеспецифический мозаицизм по анеуплоидии хромосомы X, обнаруженной в 14% ядер мышечных клеток (кариотип — 47,XXY/46,XY).

Среди детей с врожденной формой синдрома Ретта и формой с ранним началом судорог мутаций гена *MECP2* не найдено. У 7 девочек с вариантом синдрома Ретта с ранним началом судорог обнаружены мутации гена *CDKL5*, что позволило установить диагноз атипичного синдрома Ретта.

Анализ влияния типа мутации в гене *MECP2* на тяжесть течения заболевания показал, что суммарная оценка тяжести фенотипа в баллах у больных с нонсенс-мутациями и мутациями со сдвигом рамки считывания статистически достоверно выше, чем у детей с миссенс-мутациями (44,6 балла против 33,8 балла,  $t=4,031$ ,  $p < 0,001$ ). Проведен анализ тяжести течения заболевания в зависимости от позиции мутации в гене *MECP2* (рис. 2). Наибольшая тяжесть клинических проявлений наблюдалась у больных с мутациями, локализованными между 158 и 270 аминокислотными остатками белка MeCP2 (мутации R168X, R255X и R270X), а наименьшая тяжесть — у детей с мутациями R106W и R133C, а также с мутациями, расположенными ближе к 3'-концу гена (мутации R294X, R306C, делеции на 3'-конце). Таким образом, показана зависимость тяжести течения синдрома Ретта от типа и позиции мутации в гене *MECP2*, что важно для понимания генетических основ клинического полиморфизма заболевания и прогнозирования его течения.

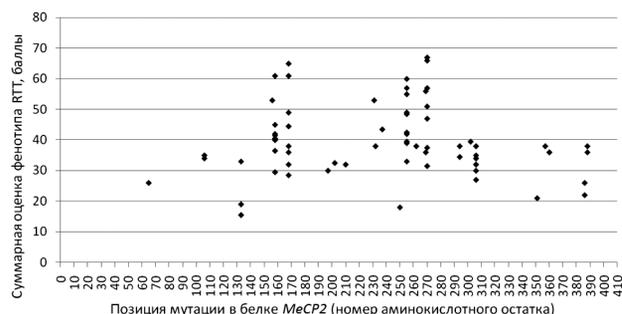


Рис. 2. Оценка зависимости тяжести течения синдрома Ретта от позиции мутации.

У детей с синдромом Ретта ( $n=34$ ), у которых молекулярно-генетическим методом мутации гена *MECP2* не были установлены, проведено исследование с помощью технологии агауCGH, в результате чего в 10 случаях выявлены микроделеции Xq28, захватывающие ген *MECP2*. Следовательно, впервые было показано возникновение синдрома Ретта в результате полной делеции данного гена [9].

Анализ особенностей инактивации хромосомы X был проведен у 247 индивидуумов женского пола из 150 семей с X-сцепленными формами умственной отсталости, 25 женщин из 22 семей с недифференцированными нарушениями интеллекта и у 80 здоровых женщин контрольной группы. Инактивация хромосомы X определялась как соотношение инактивированных аллелей гена андрогенового рецептора разного родительского происхождения и оценивалась как неслучайная, если это соотношение превышало 20:80.

В целом при X-сцепленных синдромах, проявляющихся у гетерозиготных девочек, неслучайная X-инактивация (сдвиг X-инактивации) наблюдалась у 45% больных, а при X-сцепленных заболеваниях, проявляющихся у гемизигот, определена у 46% женщин из семей больных мальчиков (в 7 раз чаще, чем в контроле). Исследования X-инактивации позволили особо выделить синдром Блоха–Сульцберге-ра, при котором у всех наблюдавшихся нами больных ( $n=13$ ) был обнаружен сдвиг X-инактивации. Полученные результаты подтверждают высказывавшееся ранее мнение о том, что анализ X-инактивации можно использовать как диагностический критерий данного заболевания [10]. X-инактивация была неслучайной также у матерей детей с синдромами Коффина–Лоури, Барта, Симпсона–Голаби–Бемеля, Опица–Каведжиа, отопалатодигитальным синдромом 1-го типа и др. и указывала на носительство этими женщинами X-сцепленных мутаций, связанное с высоким риском повторного рождения детей с умственной отсталостью. Наиболее значимым, на наш взгляд, являлся анализ X-инактивации у женщин в семьях с недифференцированными формами умственной отсталости: у 5 (23%) из 22 женщин из 19 семей был выявлен сдвиг X-инактивации, что с высокой вероятностью указывает на X-сцепленный характер наследования патологии. Необходимо отметить, что 5 (6,5%) из 76 женщин контрольной группы также имели сдвиг X-инактивации. Последних, по-видимому, следует отнести к группе риска носительства X-сцепленных генетических дефектов.

Полученные данные согласуются с представлениями о том, что неслучайная инактивация хромосомы X является одной из характерных эпигенетических особенностей X-сцепленных форм умственной отсталости [11, 12]. В настоящей работе показано, что исследование X-инактивации повышает эффективность диагностики X-сцепленной умственной отсталости среди недифференцированных форм патологии и позволяет выявлять асимптоматических носительниц X-сцепленных мутаций.

Особенности инактивации хромосомы X значительно влияют на фенотип гетерозигот по мутациям X-сцепленных генов. Как видно на рис. 3, у девочек с выраженным сдвигом X-инактивации (81–100%) наблюдались преимущественно легкие формы синдрома Ретта, а у девочек с равной

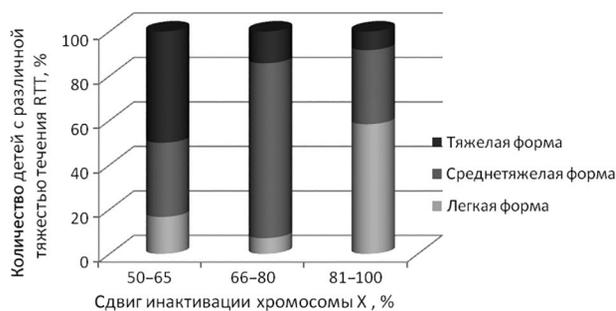


Рис. 3. Зависимость тяжести течения синдрома Ретта (РТТ) от степени сдвига X-инактивации.

Показано уменьшение доли детей с тяжелыми и возрастание доли больных с легкими формами заболевания при увеличении сдвига X-инактивации.

X-инактивацией — тяжелые формы. Следует подчеркнуть, что не только степень сдвига X-инактивации, но и его направление влияли на фенотип гетерозигот. Чем выше был процент клеток с активной нормальной хромосомой X, тем чаще наблюдались легкие формы заболеваний. В тех случаях, когда была преимущественно активна хромосома X с мутацией, наблюдалось развитие выраженных клинических проявлений X-сцепленных форм патологии у гетерозигот. Полученные результаты указывают на возможность прогнозирования тяжести клинических проявлений у девочек с мутациями X-сцепленных генов.

На основе полученных данных разработана система прогнозирования тяжести состояния детей с синдромом Ретта (табл. 2), которая основывается на исследовании типа, позиции мутации гена *MECP2*, определенных рекуррентных мутаций, а также особенностей инактивации хромосомы X. При этом сдвиг X-инактивации против мутантной хромосомы X может облегчать течение болезни, а сдвиг X-инактивации против нормальной хромосомы X — делать его более тяжелым.

Индивидуальный анализ числа CGG-повторов в гене *FMR1* и особенностей инактивации хромосомы X дает возможность прогнозировать фенотипические признаки больных с синдромом ломкой хромосомы X и членов их семей. Как видно из табл. 3, клинические проявления у лиц как мужского, так и женского пола с экспансией тринуклеотидных повторов в гене *FMR1* определяются наличием премутации либо полной мутации данного гена. На фенотип женщин влияют особенности инактивации хромосомы X: снижение интеллекта у женщин с полной мутацией гена *FMR1* пропорционально проценту клеток с активной мутантной хромосомой X.

Применение таких высокоразрешающих технологий, как серийная сравнительная геномная гибридизация (CGH), показало, что X-сцепленная умственная отсталость может быть результатом вариации количества копий генов хромосомы X [13–15]. Ранее некоторыми авторами были выявлены микроделеции и микродупликации хромосомы X не менее чем в 13%

**Таблица 2. Прогнозирование тяжести течения синдрома Ретта на основе определения мутации гена *MECP2* и анализа инактивации хромосомы X**

Генетические и эпигенетические факторы, определяющие тяжесть течения синдрома Ретта	Течение заболевания	
	тяжелое	легкое
Тип и позиция мутации гена <i>MECP2</i>	Нонсенс мутации Мутации со сдвигом рамки считывания за исключением делеций на 3'-конце гена <i>MECP2</i>	Миссенс мутации Делеции на 3'-конце гена <i>MECP2</i>
Особенности рекуррентных мутаций гена <i>MECP2</i>	R168X R255X R270X T158M	R106W R133C R294X R306C
Особенности инактивации хромосомы X	Равная инактивация хромосомы X Преимущественная инактивация хромосомы X с нормальным аллелем гена <i>MECP2</i>	Преимущественная инактивация хромосомы X с мутацией гена <i>MECP2</i>

**Таблица 3. Прогнозирование фенотипа на основе определения числа CGG-повторов в гене *FMRI* и анализа инактивации хромосомы X**

Генетические и эпигенетические факторы, определяющие фенотип	Фенотип больных	
	мужской пол	женский пол
Число CGG-повторов в гене <i>FMRI</i> от 55 до 200	Когнитивные нарушения и нарушения поведения Повышен риск развития синдрома тремора и атаксии	Когнитивные нарушения и нарушения поведения Повышен риск развития: • дисфункции яичников; • синдрома преждевременного прекращения функции яичников (менопауза до 40-летнего возраста); • эстрогензависимых опухолей; • синдрома тремора и атаксии
Число CGG-повторов в гене <i>FMRI</i> более 200	Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X	Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X Асимптоматическое носительство мутации
Особенности инактивации хромосомы X	—	Снижение интеллекта у женщин с полной мутацией гена <i>FMRI</i> пропорционально проценту клеток с активной мутантной хромосомой X

случаев недифференцированной X-сцепленной умственной отсталости [16]. Нами наблюдались 34 больных с субмикроскопическими аномалиями хромосомы X (микродупликациями и микроделециями), выявленными с помощью методов CGH и arrayCGH в лаборатории цитогенетики и геномики Научного центра психического здоровья РАМН [17]. Таким образом, X-сцепленная умственная отсталость представляется как группа заболеваний, которые возникают как вследствие генных мутаций на хромосоме X, так и в результате нарушения количества копий X-сцепленных генов. Последнее привело к открытию новых нозологических форм X-сцепленной умственной отсталости. Так, был выделен синдром микродупликации Xq28, который предположительно является одной из частых причин умственной отсталости у мальчиков [18]. У наблюдавшихся нами четырех детей с данным заболеванием умственная отсталость оставалась недифференцированной до применения технологии arrayCGH.

**Алгоритм диагностики X-сцепленной умственной отсталости**

На основе проведенных исследований разработан диагностический алгоритм, основанный

на поэтапном применении клинико-генеалогического анализа, молекулярно-генетических исследований мутаций генов хромосомы X, молекулярно-цитогенетических методов диагностики, анализа инактивации хромосомы X. На рис. 4 представлен алгоритм диагностики X-сцепленной умственной отсталости у мальчиков. Первым этапом обследования пробанда с умственной отсталостью является клинико-генеалогический анализ. После его проведения может быть установлен диагноз X-сцепленного синдрома (А) либо несиндромальной X-сцепленной умственной отсталости (Б). Возможна также клиническая диагностика наследственных заболеваний, связанных с мутациями аутосомных генов. Однако после клинико-генеалогического исследования остается большая группа детей с недифференцированными формами нарушений интеллекта (В), что требует применения других методов. При выявлении типичной клинической картины X-сцепленного синдрома необходим анализ мутаций соответствующего гена хромосомы X. Если мутация определена, то диагноз следует считать подтвержденным и рекомендуется обследовать мать пробанда на ее носительство. Обнаружение мутации у матери указывает на высокий

(50%) риск рождения больного ребенка при каждой последующей беременности.

Если анализ мутаций определенного гена недоступен или мутаций в гене не обнаружено, а фенотип указывает на синдромальную форму X-сцепленной умственной отсталости, то осуществляется переход к следующему этапу — исследованию инактивации хромосомы X у матери пробанда, выявление которой подтверждает диагноз у пробанда и носительство X-сцепленного заболевания матерью. Если сдвиг X-инактивации не обнаружен при нормальном фенотипе женщины, то делается вывод о возникновении X-сцепленного синдрома у пробанда в результате мутации de novo с низким риском его повторения в семье.

При подозрении на несиндромальную X-сцепленную умственную отсталость рекомендуется прежде всего провести исследование инактивации хромосомы X у матери больного. Обнаружение сдвига X-инактивации позволит подтвердить диагноз X-сцепленного заболевания у ребенка и состояние носительства у матери, а также сделает более оправданным трудоемкий поиск мутаций генов несиндромальной X-сцепленной умственной отсталости.

Относительно форм умственной отсталости, которые остались недифференцированными после клинико-генеалогического исследования, диагностика

осуществляется методом исключения: у части больных при цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследованиях могут быть обнаружены хромосомные аномалии, у другой части — наследственные метаболические болезни. У оставшихся мальчиков необходимо использовать методы CGH либо aгауCGH для выявления микроделений и микродупликаций хромосом. Если умственная отсталость остается недифференцированной после применения перечисленных выше методов, следует использовать анализ инактивации хромосомы X. При этом обнаружение сдвига X-инактивации у матерей мальчиков позволит отнести заболевание к группе X-сцепленных состояний, а у матери определить носительство данной патологии. К исследованию X-инактивации при недифференцированной умственной отсталости можно прибегнуть сразу, минуя другие методы (пунктирная линия на рис. 4).

При обследовании девочек с недифференцированной умственной отсталостью алгоритм выявления X-сцепленных состояний в целом такой же, как у мальчиков, однако анализ X-инактивации необходимо осуществлять как у больных девочек, так и у их матерей. Интерпретация результатов исследования X-инактивации у девочек с нарушениями интеллекта более сложна и требует учета ее особенностей у пробанда и матери.



Рис. 4. Алгоритм диагностики X-сцепленных форм умственной отсталости у мальчиков с недифференцированными формами нарушений интеллекта.

А, Б, и В — три возможных направления диагностического поиска.

## Заключение

Таким образом, проблема сцепленных с полом нарушений психического развития детей носит медико-социальный характер в связи с высокой распространенностью патологии. Так, удельный вес X-сцепленной умственной отсталости среди детей с нарушениями интеллекта, наблюдавшихся в генетической клинике, составил 6,54%. Разработанные шкалы количественной оценки фенотипа в баллах для наиболее частых форм этой патологии — синдромов Ретта и умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, в сочетании с современными молекулярно-генетическими методами повышают эффективность диагностики указанных заболеваний до 91 и 40% соответственно.

Эпигенетический феномен неравной инактивации хромосомы X является характерной особенностью X-сцепленной умственной отсталости. Исследование X-инактивации повышает эффективность выявления гетерозиготных носительниц X-сцепленных мутаций в семьях детей с X-сцепленной патологией.

Установлена зависимость тяжести клинических признаков при X-сцепленных заболеваниях от следующих генетических и эпигенетических факторов: типа и позиции мутаций гена *MECP2* при синдроме Ретта; наличия экспансии тринуклеотидных повторов в промоторе гена *FMR1* при синдроме ломкой хромосомы X; степени и направления сдвига инактивации хромосомы X у гетерозигот при различных формах X-сцепленных состояний. У детей с умственной отсталостью обнаружены микроаномалии хромосомы X, для выявления которых необходимо применение высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов (метафазной и серийной сравнительной геномной гибридизации и флуоресцентной *in situ* гибридизации).

Разработанный алгоритм диагностики X-сцепленной умственной отсталости основан на постадийном применении клиничко-генеалогического анализа, молекулярно-генетических исследований мутаций генов хромосомы X, комплекса молекулярно-цитогенетических методов диагностики, анализа инактивации хромосомы X.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Chiurazzi P., Hamel B.C., Neri G. XLID-genes: update 2000. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 71–78.
2. Ropers H.H. Genetics of intellectual disability. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18: 241–250.
3. Kerr B., Turner G., Mulley J. et al. Non-specific mental retardation. *J Med Genet* 1991; 28: 378–382.
4. Geetz J., Mulley J. Genes for cognitive function: developments on the X. *Genome Res* 2000; 10: 157–163.
5. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. М: Медпрактика 2006; 318 (Vorsanova S.G., Yurov Yu.B., Chernyshov V.N. Medical cytogenetics. Moscow: Medpraktika, 2006; 318. (in Russ))
6. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы: молекулярные и цитогенетические аспекты. М: МЕДПРАКТИКА 2014; 384 (Yurov I.Yu., Vorsanova S.G., Yurov Yu.B. Genomic and chromosomal diseases of the central nervous system: molecular and cytogenetic aspects. Moscow: MEDPRAKTIKA, 2014; 384. (in Russ))
7. Ropers H., Hamel B. X-linked mental retardation. *Nature reviews genetics* 2005; 6: 46–57.
8. Stevenson R.E., Schwartz C.E. X-linked intellectual disability: unique vulnerability of the male genome. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15: 361–8.
9. Yurov I. Yu., Vorsanova S.G., Voinova V. Yu. et al. Xq28 (MECP2) microdeletions are common in mutation-negative females with Rett syndrome and cause mild subtypes of the disease. *Mol Cytogenet* 2013; 6: 53. doi: 10.1186/1755–8166–6–53.
10. Migeon B.R. Females are mosaics. X inactivation and Sex Differences in Disease. Oxford university press, 2007; 271.
11. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Воинова-Улас В.Ю. и др. Эпигенетические исследования синдрома Ретта как адекватной модели аутистических расстройств. *Журн неврол и психиатр* 2005; 105: 4–11. (Yurov I.Yu., Vorsanova S.G., Voinova-Ulas V.Yu. et al. Epigenetic study of Rett syndrome as an adequate model of autism spectrum disorders. *Zhurn nevrologii i psihiat* 2005; 105: 4–11. (in Russ))
12. Plenge R.M., Stevenson R.A., Lubs H.A. et al. Skewed X-chromosome inactivation is a common feature of X-linked mental retardation disorders. *J Hum Genet* 2002; 71: 168–173.
13. Bauters M., Weuts A., Vandewalle J. et al. Detection and validation of copy number variation in X-linked mental retardation. *Cytogenet Genome Res* 2008; 123: 44–53.
14. Yurov I. Yu., Vorsanova S.G., Yurov Yu.B. Recent patents on molecular cytogenetics. *Recent Pat DNA Gene Seq* 2008; 2: 6–15.
15. Geetz J., Shouridge C., Corbett M. The genetic landscape of intellectual disability arising from hromosome X. *Trends Genet* 2009; 25: 308–16.
16. Froyen G., Van Esch H., Bauters M. et al. Detection of genomic copy number changes in patients with idiopathic mental retardation by High- Resolution X-Array-CGH: important role for increased gene dosage of XLID genes. *Hum Mut* 2007; 28: 1042–43.
17. Yurov I. Yu., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S. et al. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies. *Mol Cytogenet.* 2012; 5: 46. doi: 10.1186/1755–8166–5–46.
18. Van Esch H., Bauters M., Ignatius J. et al. Duplication of the MECP2 region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 442–453.

**Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №14-15-00411).**

Поступила 01.07.2016  
Received on 2016.07.01

## Редкие варианты митохондриальной ДНК у ребенка с энцефаломииопатией

А.С. Воронкова, Н.А. Литвинова, Е.А. Николаева, В.С. Сухоруков

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

## Rare variants of mitochondrial DNA in a child with encephalomyopathy

A.S. Voronkova, N.A. Litvinova, E.A. Nikolaeva, V.S. Sukhorukov

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, Russia

Проводится клиническое наблюдение ребенка с подозрением на митохондриальную энцефаломииопатию: циклическая рвота, выраженная утомляемость, мышечная слабость, головная боль, трудности усвоения школьного материала. Сходная симптоматика отмечена у старшего сибса, мать страдает сахарным диабетом 1-го типа. Проведено секвенирование полного митохондриального генома пробанда. Несмотря на то что достоверно патогенных вариантов не выявлено, был обнаружен ряд индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК, которые могут иметь клиническую значимость. Особый интерес представляют два варианта: m.T8477C и m.C12562G, обладающие достаточно высоким патогенным потенциалом. Для установления их роли требуются дальнейшие исследования митохондриальной ДНК матери и сибса.

**Ключевые слова:** дети, энцефаломииопатия, митохондрии, митохондриальная ДНК, секвенирование, m.T8477C, m.C12562G.

**Для цитирования:** Воронкова А.С., Литвинова Н.А., Николаева Е.А., Сухоруков В.С. Редкие варианты митохондриальной ДНК у ребенка с энцефаломииопатией. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 42–46. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–42–46

The paper considers a clinical case of a child with suspected mitochondrial encephalomyopathy: cyclic vomiting, evident fatigue, muscle weakness, headache, and difficulties in learning school material. The similar symptoms are noted in an older sibling; the mother suffers from type 1 diabetes mellitus. The entire mitochondrial genome was sequenced in the proband. Despite the fact that significantly pathogenetic variants have not been identified, there are a number of individual mitochondrial DNA characteristics that may be of clinical significance. Of particular interest are two variants: m.T8477C and C12562G, which have a sufficiently high pathogenic potential. To establish their role requires further investigations of mitochondrial DNA in the mother and sibling.

**Keywords:** children, encephalomyopathy, mitochondria, mitochondrial DNA, sequencing, m.T8477C, m.C12562G.

**For citation:** Voronkova A.S., Litvinova N.A., Nikolaeva E.A., Sukhorukov V.S. Rare variants of mitochondrial DNA in a child with encephalomyopathy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 42–46 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–42–46

Митохондриальные болезни — группа генетических заболеваний, которые характеризуются первичным нарушением митохондриального окислительного фосфорилирования — важнейшего этапа клеточного дыхания. Этот процесс, жизненно необходимый для работы практически всех клеток организма, локализован на внутренней мембране митохондрий [1].

Белки окислительного фосфорилирования находятся под двойным генетическим контролем митохондриального и ядерного геномов. Кольцевой митохондриальный геном (мтДНК) состоит всего из 16 569 пар оснований, но присутствует во множестве копий почти во всех клетках организма. мтДНК кодирует только 37 генных продуктов, из которых 13 — полипептидные структурные субъединицы дыхательных комплексов, 22 — транспортные РНК (тРНК) и 2 — рибосомальные РНК (рРНК), необходимые для их синтеза. Остальная часть митохондриального протеома, включая

большую часть респираторных комплексов, их сборочных и вспомогательных факторов, а также белки, необходимые для поддержания и экспрессии мтДНК, белкового синтеза и митохондриальной динамики, кодируется ядерной ДНК, синтезируется в цитозоле и затем импортируется внутрь митохондрии [1].

Митохондриальные энцефаломииопатии — распространенная форма митохондриальных заболеваний. Причиной являются нарушения генов, отвечающих за важнейшие функции митохондрий. Вызывать нарушения могут варианты как митохондриальной ДНК, так и ядерно-кодируемых митохондриальных генов. Более 50% синдромных и несиндромных форм энцефаломииопатий при этом связаны с вариантами именно мтДНК [2]. Ниже (табл. 1) приведены ключевые митохондриально-кодируемые синдромы, а также гены, дефекты которых обуславливают указанные синдромы.

Наиболее тяжелые формы митохондриальных энцефаломииопатий вызываются, как правило, мутациями в генах *АТР6* и РНК. Нарушения тРНК приводят к существенному снижению синтетической активности органеллы: падает уровень белковой продукции [2]. Белок же, кодируемый геном *АТР6*, является необходимой частью комплекса V дыхательной цепи ( $F_1F_0$ -АТФ-синтазы), которая функционирует как ионный канал, используя межмембранный протонный градиент

© Коллектив авторов, 2016

**Адрес для корреспонденции:** Воронкова Анастасия Сергеевна — н. сотр. научно-исследовательской лаборатории общей патологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева

Литвинова Наталия Александровна — н. сотр. лаборатории

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. лабораторией

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., и.о. рук. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.

Таблица 1. Типичные митохондриальные синдромы и связанные с ними гены, согласно сведениям литературы [2]

Синдром	Гены
MELAS	<i>MTTL1, MTTQ, MTTH, MTTK, MTTC, MTND1, MTND4, MTND5, MTND6, MTTT1, MTTT2</i>
MERRF	<i>MTTK, MTTL1, MTTH, MTTF, MTTT1, MTTT2</i>
NARP	<i>MTATP6</i>
LS	<i>MTND2, MTND3, MTND5, MTND6</i>
LHON	<i>MTCOI, MTCO3, MTCYB, MTATP6, MTND1, MTND2, MTND4, MTND5, MTND6</i>
MIDD	<i>MTTL1, MTTT, MTTK</i>
KSS	Крупные делеции, <i>MT-TL, MT-TK</i>

*Примечание.* MELAS — митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды; MERRF — миоклоническая эпилепсия с рваными мышечными волокнами; NARP — невропатия, атаксия, пигментная дегенерация сетчатки; LS — синдром Ли; LHON — наследственная оптическая нейропатия Лебера; MIDD — наследуемый по материнской линии синдром диабета и глухоты; KSS — синдром Кернса–Сейра.

для синтеза АТФ, универсального источника энергии клетки [2].

Основной диагностической загадкой остается возможность формирования клинических картин таких разных заболеваний, как MERRF и MELAS за счет однотипных мутаций в определенных точках генов тРНК (например, точечная замена А3243G). Следует отметить, что мутации генов тРНК в других точках не имеют таких существенных подтвержденных последствий для организма. В то же время описано как минимум девять различных мутаций гена *ATP6*, которые приводят к синдромам NARP, MILS и др. [3].

Превалирует на сегодняшний день теория о накоплении соответствующей мутации в тканях и органах, поражение которых характерно для синдрома. Эта теория косвенно подтверждена иммуногистохимическими исследованиями [3]. Однако широко распространена и теория о влиянии так называемых вторичных (т.е. являющихся звеном формирования патогенеза) нарушений мтДНК. Вторичные изменения имеют менее явный характер поражения: они могут способствовать увеличению восприимчивости к различным заболеваниям или действовать синергично с патогенными вариантами. Вторичные варианты мало описаны в литературе и редко ассоциируются с заболеваниями. Выявление и исследование патогенетического потенциала таких вариантов представляет особую значимость.

В среднем каждый человек несет около 30 вариантов мтДНК, отличающихся от принятой референсной последовательности. В зависимости от этнической принадлежности число отклонений от референса может достигать 100 и более вариантов [4]. Большинство из них имеет высокую встречаемость в субпопуляциях и поэтому признано непатогенными. В то же время практически любой человек является носителем в среднем пяти редких или новых вариантов, которые могут быть ассоциированы с заболеваниями или не описаны в литературе. Каждый из таких вариантов может являться определяющим фактором при развитии заболевания. В связи с этим корректная интерпретация потенциальной патогенности редких и новых вариантов крайне важна для выяснения

их клинической значимости. Вариант может быть классифицирован как вредоносный в том случае, если несущая его митохондрия имеет дефекты в функционировании дыхательной цепи. Это должно быть подтверждено функциональными исследованиями, трансмитохондриальными гибридами и т.д. Однако такие исследования требуют больших временных и финансовых затрат. Зачастую нет возможности и необходимости проводить подобные исследования для каждого обнаруженного редкого или нового варианта. Поэтому необходим предварительный анализ полученных результатов с помощью коммерческих и открытых баз данных, алгоритмов исследования белковой структуры и предсказания патогенности вариантов. Такой анализ будет представлен в настоящей статье.

#### Характеристика пациента и методы исследования

Ребенок П., 4 лет, впервые был обследован в отделении психоневрологии и наследственных заболеваний ОСП НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтишева. Поступил с жалобами на периодические приступы бледности, тошноты, рвоты, вялости, головной боли. В родословной случай повторный — у старшей сестры 8 лет имеются аналогичные жалобы. У матери через 6 мес после рождения мальчика манифестировал сахарный диабет 1-го типа.

Ребенок от второй физиологически протекавшей беременности. Роды вторые на 38-й неделе плановым кесаревым сечением. При рождении масса тела 2450 г, длина 49 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Раннее развитие протекало по возрасту. С 1,5 лет появились приступы боли в животе с тошнотой, рвотой, вялостью, сопровождалась появлением запаха ацетона. Позднее присоединились приступы головной боли. При обследовании однократно была выявлена гипогликемия 2,4 ммоль/л. Наблюдался педиатром и неврологом по месту жительства. При обследовании в нашей клинике в возрасте 4 лет обращала внимание задержка физического развития: рост — 94 см (10-й перцентиль), масса тела — 12 кг (<3-го перцентиль). Отмечена задержка темпов психоречевого развития,

моторная неловкость, нечеткость выполнения координаторных проб, умеренная диффузная мышечная гипотония, гипотрофия, симптом Бабинского справа. Кожные покровы чистые. В легких дыхание везикулярное. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул, диурез в норме. Слух и зрение не нарушены.

Изменений в клинических анализах крови и мочи, биохимическом анализе крови не обнаружено. Ацидоза, гиперлактатацидемии нет. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) патологических изменений не выявлено. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) нарушений внутренних органов не обнаружено. При повторных исследованиях мочи методом газожидкостной хроматографии — хроматомасс-спектрометрии выявлена дикарбоновая и монокарбоновая ацидурия, повышенная экскреция гидроксимасляной и янтарной кислот. В спектре аминокислот и ацилкарнитинов крови изменений не обнаружено (метод тандемной масс-спектрометрии). Таким образом, были исключены болезни группы органических ацидурий и дефектов окисления жирных кислот. Установлен диагноз: циклические ацетонемические состояния (рвота), задержка физического и темпов психоречевого развития.

В дальнейшем на фоне соблюдения диетических рекомендаций (снижение квоты липидов в рационе, частое дробное питание) и курсов левокарнитина произошло улучшение состояния: исчезли приступы боли в животе, тошноты и рвоты. Однако сохранялись жалобы на выраженную утомляемость, мышечную слабость, головную боль, трудности усвоения школьного материала. В связи с подозрением на митохондриальный генез патологии (в том числе учитывая данные родословной — аналогичное заболевание у сибса, наличие сахарного диабета у матери) было произведено секвенирование по Сэнгеру полной последовательности мтДНК ребенка.

ДНК выделялась из сухих капель крови. Далее проводилась амплификация мтДНК с использованием 50 пар праймеров, полученные фрагменты секвенировались с помощью BigDye Terminator (Applied Biosystems Inc, США) на генетическом анализаторе ABI 3500.

#### Базы данных и инструменты анализа митохондриальных вариантов

Полученные данные сравнивались с пересмотренной Кембриджской референсной последовательностью (rCRS): GenBank NC\_012920 gi:251831106.40.4. Применяли программное обеспечение Applied Biosystems: Sequencing Analysis 6, Seqscape Software 3.

Для анализа выявленных отличий от референсной последовательности использовали международные базы данных: PhyloTree, MITOMAP, The Human Mitochondrial Genome Database, The Mamit-tRNA database.

PhyloTree (<http://www.phyloree.org/>) [5] содержит наиболее полную информацию о митохондриальном

филогенетическом древе человека [6]. Частота встречаемости вариантов в разных гаплогруппах неодинакова. Если редкие варианты обычно встречаются в определенной гаплогруппе, то низкие аллельные частоты могут быть связаны с недостаточной этнической представленностью в базе данных. Зачастую у одного человека может обнаруживаться несколько гаплогрупповых мотивов. Гаплогруппу принято определять по доминирующему мотиву, при этом варианты, ассоциированные с другими гаплогруппами, считаются непатогенными [5].

MITOMAP (<http://www.MITOMAP.org/MITOMAP>) [7] содержит данные как публичных, так и коммерческих ресурсов; является основным источником информации по митохондриальным вариантам. Все варианты в нем разделены на две категории: полиморфизмы и мутации. К полиморфизмам относятся непатогенные, соматические и неопубликованные варианты. К мутациям относятся подтвержденные патогенные или ассоциированные с каким-либо заболеванием варианты.

The Human Mitochondrial Genome Database (mtDB) (<http://www.mtDB.igp.uu.se/>) [8] содержит около 3000 митохондриальных геномов здоровых людей и является важным инструментом для определения частоты встречаемости. Для определения варианта мтДНК как редкого используется пороговая аллельная частота  $\leq 0,2\%$ . Следует отметить, что представленность разных этнических групп (и соответственно, гаплогрупп) на данном ресурсе сильно различается. Некоторые варианты могут оказаться редкими только в связи с недостаточной представленностью российской популяции.

The Mamit-tRNA database (<http://mamit-trna.u-strasbg.fr/human.asp>) [9] содержит информацию о тРНК млекопитающих и используется для оценки значения варианта в генах тРНК митохондрий.

#### Классификация вариантов мтДНК в нашем исследовании

При интерпретации полученных вариантов мтДНК основным документом является рекомендация по классификации митохондриальных вариантов, выпущенная в 2012 г. исследовательской группой Американского колледжа генетики и геномики [10]. В ней предлагается рассматривать варианты в рамках трех групп:

1. *Непатогенный вариант* — вариант обозначен на MITOMAP как «полиморфизм»; нет сведений о его ассоциированности с заболеваниями в популяционных или семейных исследованиях; его аллельная частота в mtDB  $\geq 0,2\%$ .

2. *Неклассифицированный вариант* — любой вариант, соответствующий по крайней мере одному из следующих критериев:

- а) новый вариант;
- б) редкий вариант, который обозначен на MITOMAP как «полиморфизм», но его нет в базе mtDB или частота его встречаемости  $\leq 0,2\%$ ;

в) редкий вариант, обозначенный в литературе или на MITOMAP как «мутация» на основании исследования одной семьи или одной статьи без функциональных исследований его патогенности.

Неклассифицированные варианты в этой категории должны быть дополнительно оценены *in silico* инструментами по предсказанию структуры белка или с помощью других баз данных:

1) для миссенс-вариантов, эволюционной консервативности и компьютерных алгоритмов используют *in silico* предсказания патогенности;

2) если вариант мтДНК встречается в одном из митохондриальных тРНК генов, используется база данных Mamit-tRNA.

3. *Патогенный вариант* — вариант, который обозначен как «подтвержденная мутация» на MITOMAP; был описан в нескольких клинических исследованиях отдельных пациентов или семей; содержит функциональные исследования.

## Результаты

Полученные отличия от референсной последовательности представлены в табл. 2. Всего найдено: 32 варианта. Гаплогруппа: U5b (U5b1e1).

К гаплогрупповым мотивам относятся 27 (84%) вариантов. Эти варианты считаются непатогенными. Согласно данным литературы, подобная картина наблюдается практически всегда: в среднем 70–95% найденных вариантов являются маркерами гаплогрупп [11, 12]. Причина заключается в том, что референсная последовательность rCRS относится к гаплогруппе H2a2a. Если исследуемый образец относится к другой гаплогруппе, число точечных отклонений от референса может колебаться от 20 до 100.

Также были исключены из рассмотрения крайне полиморфные варианты, прежде описанные в литературе в гипервариабельных сегментах контрольного региона митохондриального генома 303–315 и 522–523 [11]. Таким образом, в фокус нашего исследования попали варианты, представленные в табл. 3.

Согласно указанным ранее критериям (аллельная частота в mtDB  $\leq 0,2\%$ , вариант обозначен на MITOMAP как полиморфизм), эти варианты относятся к неклассифицированным. A9644G приводит к синонимичной замене, в связи с чем вероятность его патогенности минимальна. T8477C является миссенс- (т.е. приводит к замене аминокислоты в белке) вариантом в гене субъединицы 8 АТФазы, C12562G является миссенс вариантом в *cor*-субъединице 5 НАДН-убихинон-оксидоредуктазы. В табл. 4 приведены показатели, позволяющие оценить потенциальную патогенность найденных вариантов.

Как упоминалось выше, *in silico* оценка носит предварительный характер и может быть использована только в качестве основания для дальнейших исследований. В данном случае оценки *in silico* различных алгоритмов расходятся. Вариант m.C12562G находится

Таблица 2. Результаты наложения полученного сиквенса пациента П. на референсную последовательность rCRS

Позиция нуклеотида	Значение в rCRS	Значение в образце
73	A	G
150	C	T
263	A	G
314	T	Инсерция TCC
523	CA	Делеция
750	A	G
1438	A	G
2706	A	G
2757	A	G
3197	T	C
4769	A	G
5656	A	G
7028	C	T
7768	A	G
8337	T	C
8477	T	C
8860	A	G
9477	G	A
9644	A	G
10283	A	G
11467	A	G
11719	G	A
12308	A	G
12372	G	A
12562	C	G
12616	T	C
13617	T	C
14182	T	C
14766	C	T
15326	A	G
16270	C	T
16465	C	T

в достаточно консервативном локусе белка, что указывает на его значимость. Кроме того, несинонимичные замены могут иметь вторичный характер; влиять на структуру белка не напрямую, а опосредованно — через ДНК-зависимые регуляторные факторы, взаимосвязи с ядерными генами и т.д. Как известно, индивидуальные точечные особенности мтДНК могут иметь латентные патогенные свойства, проявление которых зависит от внешних и наследственных факторов [6]. В связи с предположительно митохондриальным генезом клинических проявлений у ребенка имеются основания считать, что обнаруженные варианты

Таблица 3. Варианты-кандидаты на патогенное влияние

Вариант	Локус	Тип а/к замены	Аллельная частота в mtDB, %	Обозначение на MITOMAP
m.T8477C	MTATP8	Несинонимичная S→P	0	Полиморфизм
m.A9644G	MTCO3	Синонимичная W→W	0,03	Полиморфизм
m.C12562G	MTND5	Несинонимичная L→V	0	Полиморфизм

Примечание. Здесь и в табл. 4: а/к — аминокислотная.

Таблица 4. Данные in silico инструментов предсказания значения аминокислотной замены

Вариант	А/к замена	Предсказанная патогенность			Консервативность локуса аминокислоты, MITOMAP
		PolyPhen	Provean	Sift	
m.T8477C	p.S38P	Непатогенный (оценка 0,02)	Непатогенный (оценка -1,841)	Непатогенный (оценка -0,31)	17%
m/C12562G	p.L76V	Скорее всего патогенный (оценка 0,996)	Непатогенный (оценка -2,295)	Непатогенный (оценка 0,31)	80%

Примечание. PolyPhen — in silico инструмент для предсказания потенциальной вредоносности аминокислотной замены. Оценивает вариант от 0 (непатогенный) до 1 (патогенный); Provean — in silico инструмент для предсказания потенциальной вредоносности аминокислотной замены. Оценка проводится на основании порогового значения: оценки менее -2,5 свидетельствуют в пользу патогенности варианта; Sift — in silico инструмент для предсказания потенциальной вредоносности аминокислотной замены. Оценивает вероятность изменения функции белка при аминокислотной замене. Достоверной считает оценку (вероятность) <0,05; консервативность аминокислотного локуса оценивается на основании пептидных последовательностей 45 видов позвоночных животных. Приводится процентная доля видов, для которых характерно то же аминокислотное основание в данном локусе, что и для rCRS.

потенциально могут вносить вклад в развитие патологических процессов.

### Заключение

Проведено молекулярно-генетическое исследование митохондриальной ДНК ребенка с подозрением на митохондриальный генез патологии. Несмотря на то что достоверно патогенных вариантов у пациента не выявлено, некоторые из обнаруженных особенностей мтДНК могут иметь клиническую значимость.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Chinnery P., Hudson G. Mitochondrial genetics. Br Med Bull 2013; 106: 1: 135–159.
- Schon E., DiMauro S., Hirano M. Human mitochondrial DNA: roles of inherited and somatic mutation. Nat Rev Genet 2012; 13: 12: 878–890.
- He Y., Jian Wu J., Iacobuzio-Donahue C. et al. Heteroplasmic mitochondrial DNA mutations in normal and tumor cells. Nature 2010; 464: 7288: 610–614.
- Ingman M., Kaessmann H., Pääbo S. et al. Mitochondrial genome variation and the origin of modern humans. Nature 2000; 408: 708–713.
- Oven M., Kayser M. Updated Comprehensive Phylogenetic Tree of Global Human Mitochondrial DNA. Var Hum Mut Mutation in Brief 2008; 30: E394.
- Сухоруков В.С., Воронкова А.С., Литвинова Н.А. Клиническое значение индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 60: 2: 10–20. (Sukhorukov V.S., Voronkova A.S., Litvinova N.A. Clinical value of specific features of mitochondrial DNA Ros vestrn perinatol i pediatri 2015; 60: 2: 10–20. (in Russ))
- Ruiz-Pesini E., Lott M., Procaccio V. et al. An enhanced MITOMAP with a global mtDNA mutational phylogeny. Nucleic Acids Res 2007; 35: D823 — D828.
- Ingman M., Gyllenstein U. MtDB: Human Mitochondrial Genome Database, a resource for population genetics and medical sciences. Nucleic Acids Res 2006; 34: D749 — D751.
- Pütz J., Dupuis B., Sissler M. et al. Mamit-tRNA, a database of mammalian mitochondrial tRNA primary and secondary structures. RNA 2007; 13: 1184–1190.
- Wang J., Schmitt E., Megan L. et al. An integrated approach for classifying mitochondrial DNA variants: one clinical diagnostic laboratory's experience. Genetics in Medicine 2012; 14: 6: 620–626.
- Zaragoza M., Brandon M., Diegoli M. et al. Mitochondrial cardiomyopathies: how to identify candidate pathogenic mutations by mitochondrial DNA sequencing, MITOMASTER and phylogeny. Eur J Hum Genet 2011; 19: 2: 200–207.
- Yano T., Nishio S., Usami S. Frequency of mitochondrial mutations in non-syndromic hearing loss as well as possibly responsible variants found by whole mitochondrial genome screening. J Hum Genet 2014; 59: 2: 100–106.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 15–04–08416.

Поступила 01.05.2016  
Received on 2016.05.01

## Синдром Билса (врожденная контрактурная арахнодактилия) у детей: клиническая симптоматика, диагностика, лечение и профилактика

А.Н. Семячкина<sup>1</sup>, Е.А. Близнаец<sup>2</sup>, В.Ю. Воинова<sup>1</sup>, С.В. Боченков<sup>1</sup>, М.Н. Харабадзе<sup>1</sup>,  
Е.А. Николаева<sup>1</sup>, А.В. Поляков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

## Beals syndrome (congenital contractural arachnodactyly) in children: Clinical symptoms, diagnosis, treatment, and prevention

A.N. Semyachkina<sup>1</sup>, E.A. Bliznets<sup>2</sup>, V. Yu. Voinova<sup>1</sup>, S.V. Bochenkov<sup>1</sup>, M.N. Kharabadze<sup>1</sup>,  
E.A. Nikolaeva<sup>1</sup>, A.V. Polyakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia

Статья посвящена редкому моногенному заболеванию соединительной ткани из группы фибриллинотопий с аутосомно-доминантным типом наследования — синдрому Билса, обусловленному мутацией гена FBN2. Обращено внимание на большое фенотипическое сходство этого заболевания и синдрома Марфана (мутация гена FBN1), что связано с почти полной идентичностью двух белков — фибриллина 1 и фибриллина 2.

Представлено клиническое наблюдение ребенка с синдромом Билса с типичными проявлениями болезни: астеническое телосложение, арахнодактилия кистей и стоп, врожденные контрактуры крупных и мелких суставов, деформация грудной клетки, кифосколиоз, плоскостопие, наличие «мятого» уха. Проведен дифференциальный диагноз с другими болезнями соединительной ткани — с синдромом Марфана, Стиклера, Элерса—Данло, гомоцистинурией, артрогрипозом. У пробанда диагноз синдрома Билса подтвержден результатами ДНК-диагностики. В экзоне 28 гена FBN2 обнаружена ранее не описанная миссенс-мутация с.3719G>A, приводящая к аминокислотной замене цистина на тирозин (p.Cys1240Tyr) в структуре белка фибриллина 2. Мутация возникла de novo. Доказана ее патогенность в формировании клинической симптоматики болезни. Обсуждаются проблемы эффективного медико-генетического консультирования в данной семье.

**Ключевые слова:** дети, синдром Билса, синдром Марфана, ген FBN2, мутация с.3719G>A, белок фибриллин 2, клинические признаки, дифференциальная диагностика, медико-генетическое консультирование.

**Для цитирования:** Семячкина А.Н., Близнаец Е.А., Воинова В.Ю., Боченков С.В., Харабадзе М.Н., Николаева Е.А., Поляков А.В. Синдром Билса (врожденная контрактурная арахнодактилия) у детей: клиническая симптоматика, диагностика, лечение и профилактика. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 47–51. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–47–51

The paper deals with a rare monogenic connective tissue disease from a group of fibrillinopathies with autosomal dominant inheritance — Beals syndrome caused by a mutation in the FBN2 gene. Attention is drawn to the high phenotypic similarity of this disease and Marfan syndrome (FBN1 gene mutation), which is associated with the almost complete identity of two proteins: fibrillin 1 and fibrillin 2.

The paper describes a clinical case of a child with Beals syndrome and the typical manifestations of the disease: asthenic constitution, arachnodactyly of the hands and feet, congenital contractures of the large and small joints, chest deformity, kyphoscoliosis, talpes, and crushed ears. The investigators made a differential diagnosis with other connective tissue diseases, such as Marfan syndrome, Stickler syndrome, Ehlers—Danlos syndrome, homocystinuria, and arthrogyrosis. DNA diagnosis verified the Beals syndrome in the proband. Exon 28 in the FBN2 gene showed the previously undescribed missense mutation of c.3719G>A, resulting in the amino acid substitution of cysteine for tyrosine (p.Cys1240Tyr) in the structure of the protein fibrillin 2. A de novo mutation occurred. There is evidence for its pathogenicity in the development of the clinical symptoms of the disease. The problems of effective medical genetic counseling in this family are discussed.

**Keywords:** children, Beals syndrome, Marfan syndrome, FBN2 gene, c.3719G>A mutation, fibrillin 2 protein, clinical signs, differential diagnosis, medical genetic counseling.

**For citation:** Semyachkina A.N., Bliznets E.A., Voinova V. Yu., Bochenkov S.V., Kharabadze M.N., Nikolaeva E.A., Polyakov A.V. Beals syndrome (congenital contractural arachnodactyly) in children: Clinical symptoms, diagnosis, treatment, and prevention. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 5: 47–51 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–47–51

© Коллектив авторов, 2016

**Адрес для корреспонденции:** Семячкина Алла Николаевна — д.м.н., гл. н. сотр. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии  
Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., вед. н. сотр.  
Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., и.о. рук. отдела  
Харабадзе Малвина Нодариевна — к.м.н., зав. отделением наследственных и врожденных заболеваний с поражением центральной нервной системы и нарушением психики  
Боченков Сергей Викторович — врач-педиатр отделения  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.  
Близнаец Елена Александровна — к.м.н., ст. н. сотр. лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ  
Поляков Александр Владимирович — д.б.н., проф., зав. лабораторией  
115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

**М**ногенные заболевания соединительной ткани довольно часто встречаются в практической деятельности врачей различных специальностей: педиатров, терапевтов, кардиологов, хирургов, окулистов, ортопедов и пр. В этой группе болезней большой удельный вес составляют коллагено- и фибриллинотопии. Среди представителей первой группы наиболее известны такие заболевания, как несовершенный остеогенез, синдромы Элерса—Данло и Стиклера; среди второй — синдромы Марфана и Билса.

Фибриллинопатии характеризуются большим фенотипическим сходством, что нередко приводит к постановке ошибочного диагноза не только врачами, но и исследователями, являющимися корифеями в области патологии соединительной ткани.

Синдром Билса, или врожденная контрактурная арахнодактилия был впервые выделен в самостоятельную нозологическую форму двумя исследователями R. Beals и F. Necht в 1971 г. [1]. Анализ литературы, проведенный этими авторами, позволил им найти сообщения еще об 11 похожих больных, среди которых оказалась и девочка, результаты обследования которой представил А. Марфан в своей первой публикации о заболевании, получившем впоследствии наименование «синдром Марфана». Таким образом, первое описание синдрома Билса сделал французский педиатр А. Марфан в 1896 г.

Частота синдрома Билса в популяции не установлена. Опубликован обзор литературы, в котором сообщается о 40 семейных случаях, насчитывающих 120 больных [2].

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, обусловлено мутациями в гене *FBN2*, локализованном на длинном плече хромосомы 5, в локусе 5q23-q31 [3, 4]. Ген *FBN2* кодирует аминокислотную последовательность белка фибриллина 2, состоит из 65 экзонов, его размер 10,7 тыс. п.н.

В настоящее время описана 81 мутация в гене *FBN2*: 55 миссенс-мутаций, 15 мутаций сайта-сплайсинга, остальные — точковые и протяженные делеции, инсерции. Около 75% выявленных мутаций находятся в экзонах 24–36 и обуславливают наиболее тяжелую симптоматику заболевания. Так, из 22 пациентов с миссенс-мутациями в указанных экзонах у 3 была диагностирована дилатация корня аорты.

Обращает внимание фенотипическое сходство двух разных заболеваний — синдромов Марфана и Билса, ассоциированных с дефектами генов *FBN1* и *FBN2* соответственно. Сходство этих фибриллинопатий, приведшее даже такого мэтра французской педиатрии, как А. Марфан, к постановке ошибочного диагноза, обусловлено почти полной идентичностью двух белков — фибриллина 1 и фибриллина 2. Следует заметить, что мутации в экзонах 24–32 гена *FBN1* у больных с синдромом Марфана также характеризуются тяжестью болезни с ранним формированием аневризмы аорты и плохим жизненным прогнозом [5].

Доказано, что и фибриллин 2, и фибриллин 1 имеют существенное значение для правильного формирования внеклеточного матрикса соединительной ткани и влияют на функционирование эластических волокон, при этом фибриллин 2 направляет сборку эластических волокон во время раннего эмбриогенеза. Установлена различная экспрессия фибриллинов 1 и 2 в хряще уха больных с фибриллинопатиями. Наличие фибриллина 2 в хряще уха больных с синдромом Билса обуславливает формирование

патогномоничного для данного заболевания симптома — «мятого» уха. У больных с синдромом Марфана в хряще уха выявлен только белок фибриллин 1, и симптом «мятого» уха у больных с этой патологией не наблюдается [6, 7].

Клиническая симптоматика синдрома Билса характеризуется высоким ростом больного, арахнодактилией кистей и стоп, контрактурами крупных и мелких суставов и измененной формой ушных раковин («мятое» ухо). Все перечисленные признаки формируются пренатально. Нередко контрактуры суставов с возрастом имеют тенденцию к обратному развитию, что становится особенно очевидным при правильном ведении больного — раннем и регулярном использованием физиолечения, курсов массажа и ЛФК. Наряду с перечисленными симптомами, примерно 15–20% больных, по данным литературы, имеют такие типичные для синдрома Марфана признаки, как аневризма аорты, подвывих хрусталиков, миопия различной степени выраженности. Встречаются также врожденные пороки сердца [8–10]. В таких случаях молекулярно-генетическое подтверждение диагноза путем поиска мутаций в гене *FBN2* является особенно актуальным.

В связи с редкостью патологии, плохим знанием этого заболевания врачами, его фенотипическим сходством с другими моногенными заболеваниями соединительной ткани, важностью своевременной диагностики для эффективного диспансерного наблюдения и медико-генетического консультирования приводим клиническое наблюдение, тактику диагностики и лечения синдрома Билса у девочки 3,5 лет.

Пробанд Г., 3,5 года, поступила в клинику психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики впервые с жалобами родителей на деформацию грудной клетки, ограничение объема движений в крупных и мелких суставах, отставание в моторном развитии. При анализе родословной установлено, что брак не родственник, родители здоровы; в семье есть еще двое здоровых младших сибсов. Аналогичных заболеваний у родственников больной не зарегистрировано.

Девочка от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре на фоне анемии и артериальной гипертензии у матери. Роды физиологические. Родилась в срок с массой тела 3600 г и длиной 54 см. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. На 6-е сутки после родов из-за наличия пареза Эрба ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных, где впервые было обращено внимание на врожденные аномалии развития: воронкообразную деформацию грудной клетки, кифосколиоз, контрактуры крупных и мелких суставов, арахнодактилию кистей и стоп. Перечисленные изменения скелета были расценены врачами по месту жительства как проявления синдрома Марфана. С этим диагнозом ребенок наблюдался до 10 мес жизни. В течение этого времени

у девочки отмечался гипертонус мышц, умеренное отставание в моторном развитии. Данные нейросонографии свидетельствовали о субэпендимальном кровоизлиянии с двух сторон с формированием компенсаторной венрикуломегалии.

В возрасте 10 мес с целью окончательного установления диагноза ребенок был направлен в отделение раннего возраста НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева. После консультации ребенка врачом-генетиком диагноз синдрома Марфана был снят и впервые высказано предположение о наличии у девочки синдрома Билса. Для окончательного подтверждения диагноза была рекомендована плановая госпитализация в отделение психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики, которое по ряду семейных причин стала возможной только в возрасте больной 3,5 года.

При поступлении ребенка в клинику его состояние расценивалось как среднетяжелое по основному заболеванию. Показатели физического развития были дисгармоничными: рост соответствовал средним значениям (50–75-й перцентиль), в то время как масса тела оказалась ниже 3-го перцентиля. Обращали на себя внимание выраженные фенотипические особенности: брахицефальная форма черепа со скошенным затылком, воронкообразная деформация грудной клетки II степени, кифосколиоз грудопоясничного отдела позвоночника II степени;



Рис. 1. Фенотип больной с синдромом Билса в возрасте одного года: астеническое телосложение, узкий лицевой скелет, арахнодактилия, врожденные контрактуры мелких суставов, воронкообразная деформация грудной клетки, «мятое» ухо.

контрактуры локтевых, коленных и мелких суставов кистей с наличием арахнодактилии и выраженной Х-образной деформацией голеней. Малые аномалии развития, наряду с долихостеномелией и арахнодактилией, были представлены аномальной формой ушных раковин («мятое» ухо) и «готическим» небом (рис. 1). Психо-речевое развитие ребенка соответствовало возрасту, однако отмечались некоторые особенности моторных навыков в виде «неловкой» походки, сопровождающейся умеренной ротацией голеней внутрь, больше справа.

Обследование сердца с помощью функциональных методов выявило синусовую брадиаритмию, нарушение процесса реполяризации в миокарде задней стенки левого желудочка. На эхокардиограмме признаков пороков сердца не зарегистрировано; размеры полостей в норме; сократительная способность миокарда удовлетворительная. Ультразвуковое сканирование органов брюшной полости и почек позволило обнаружить реактивные изменения поджелудочной железы; увеличение объема, ротацию и расширение лоханки правой почки.

На электроэнцефалограмме очаговых нарушений биоэлектрической активности головного мозга и эпизодов не зарегистрировано. При магнитно-резонансной томографии головного мозга аномалий развития не обнаружено. Рентгенологическое исследование костей голени констатировало вальгусную деформацию большой и малой берцовых костей.

Осмотр окулиста выявил гиперметропию слабой степени обоих глаз.

Клинические анализы крови и мочи без изменений. Биохимические показатели, отражающие состояние основных видов обмена веществ, нормальные. Результаты исследования аминокислотного спектра сыворотки крови и мочи соответствовали нормальным значениям. Уровень гормонов щитовидной железы, тиреотропного, соматотропного гормонов и соматомедина С в сыворотке крови не превышал установленных норм.

Таким образом, анамнестические данные (пренатальное формирование ведущих симптомов болезни), совокупность фенотипических признаков (нормальные показатели роста, низкая масса тела, врожденные контрактуры крупных и мелких суставов, наличие «мятого» уха) и результаты проведенного обследования (отсутствие аневризмы аорты, подвывиха хрусталиков) более всего соответствовали диагнозу синдрома Билса, или врожденной контрактурной арахнодактилии, — заболеванию, относящемуся к группе фибриллинотипий с аутосомно-доминантным типом наследования. Тем не менее требовалось проведение дифференциального диагноза с болезнями, характеризующимися сходной клинической симптоматикой и идентичным типом наследования.

Наличие у девочки уже при рождении астенического телосложения с диссоциацией массоростовых

параметров, арахнодактилией кистей и стоп, воронкообразной деформацией грудной клетки II степени, кифосколиозом груднопоясничного отдела позвоночника, плоскостопием вполне обоснованно позволило врачам по месту жительства ребенка заподозрить моногенное заболевание соединительной ткани — синдром Марфана. Известно, что эта патология, как и синдром Билса, относится к группе фибриллинотий и наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Однако отсутствие у пробанда патогномичных для синдрома Марфана признаков поражения органа зрения и сердечно-сосудистой системы (подвывих хрусталиков и аневризматическое расширение аорты) позволило исключить этот диагноз у ребенка. Наконец, наличие у девочки врожденных контрактур суставов, не свойственных синдрому Марфана, окончательно убеждало в правильности высказанной ранее точки зрения.

Кифосколиоз, воронкообразная деформация грудной клетки, тяжелое плоскостопие, нарушение рефракции (миопия или гиперметропия) типичны для синдрома Элерса—Данло — моногенного заболевания соединительной ткани из группы коллагенопатий. Для этой патологии, наряду с перечисленными симптомами, характерны выраженная гипермобильность и вывихи суставов, повышенная растяжимость кожи, ее легкая ранимость с формированием при заживлении «папиросных» или келоидных рубцов. Нормальная структура кожи и контрактуры суставов у пробанда позволили отвергнуть синдром Элерса—Данло.

Марфаноидный фенотип, изменение суставов с увеличением их объема и тугоподвижностью, аутосомно-доминантный тип наследования свойственны другому заболеванию из группы коллагенопатий — синдрому Стиклера. Однако узкий лицевой скелет у девочки с отсутствием уплощения его средней части, а также миопии высокой степени и тугоухости опровергали синдром Стиклера у ребенка.

Марфаноидный фенотип с долихопластическим типом телосложения, воронкообразной деформацией грудной клетки и кифосколиозом характерен для гомоцистинурии — наследственной патологии обмена метионина. Типичными симптомами этого заболевания являются также тяжелая патология глаз (подвывих хрусталиков, осложняющийся развитием вторичной глаукомы) и поражение ЦНС (инсульты в молодом возрасте с формированием очаговой неврологической симптоматики и личностных особенностей; снижение интеллекта). В сыворотке крови и моче больных с гомоцистинурией обнаруживается высокий уровень метионина, снижение уровня цистина и появление гомоцистина — патологического метаболита, в норме не встречающегося в тканях и биологических жидкостях человека. Нормальный интеллект девочки, отсутствие подвывиха хрусталиков и патологических изменений в сыворотке крови и моче позволили исключить гомоцистинурию.

Следует заметить, что при первичном описании синдрома Билса фигурировало наименование — артрогрипоз 9-го типа. В настоящее время термин «артрогрипоз» объединяет гетерогенную группу болезней, характеризующуюся врожденными контрактурами в двух и более суставах. Многие формы данной патологии сопровождаются низким ростом и снижением интеллекта; как правило, не встречаются арахнодактилия и специфическая форма ушных раковин. Отсутствие перечисленных симптомов позволило отклонить диагноз артрогрипоза у ребенка.

Для синдрома Билса типичны: марфаноидный фенотип; наличие врожденных сгибательных контрактур пальцев и крупных суставов; арахнодактилия кистей и стоп; сколиоз; аномальная форма ушных раковин («мятое» ухо). Все перечисленные клинические признаки имелись у пробанда. Однако для подтверждения диагноза было необходимо проведение молекулярного анализа гена *FBN2*, который был осуществлен в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ Минздрава России.

Была исследована геномная ДНК пробанда и его родителей. Выделение геномной ДНК осуществляли из клеток цельной венозной крови с помощью набора реактивов Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Образец ДНК ребенка исследован на наличие мутаций в экзонах 23–34 и прилегающих экзон-интронных областях гена *FBN2* методом прямого секвенирования по Сенгеру. Образцы ДНК родителей исследованы методом секвенирования последовательности экзона 28 гена *FBN2*. Для секвенирования по Сенгеру применяли набор реактивов ABI Dye Terminator, version 1 (Applied Biosystems) с последующим анализом на приборе 3130 ABI genetic analyzer (Applied Biosystems, США). Полученные хроматограммы анализировали с помощью программы Chromas version 2 (Technelysium).

В результате молекулярно-генетического исследования у ребенка обнаружена миссенс-мутация с.3719G>A в экзоне 28 гена *FBN2* в гетерозиготном состоянии (рис. 2). Данная мутация не описана в литературе и международных базах данных по мутациям и нормальным вариантам последовательности гена.

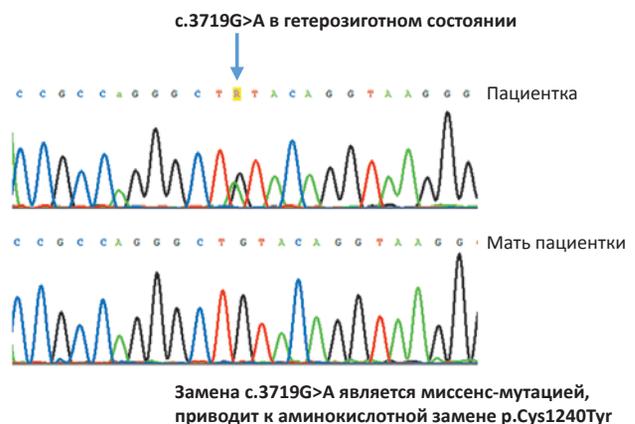


Рис. 2. Результаты секвенирования экзона 28 гена *FBN2*.

Выявленная мутация соответствует международной номенклатуре HGVS. Мутация с.3719G>A проанализирована на наличие в базах данных по мутациям HGMD® Professional 2015.4, dbSNP NCBI и ExAC Browser. Оценку патогенного эффекта мутации с.3719G>A осуществляли с помощью программ прогнозирования PROVEAN, SIFT, Mutation T@ster, PolyPhen-2.

Установлено, что мутация с.3719G>A приводит к аминокислотной замене цистина на тирозин (p.Cys1240Tyr) в белковой последовательности фибриллина 2. Анализ выровненных белковых последовательностей, гомологичных *FBN2* человека, установил, что аминокислотный остаток Cys1240 расположен в эволюционно высококонсервативном участке белковой последовательности, встречается у позвоночных и некоторых насекомых. Прогнозирование эффекта мутации *in silico* показало высокую вероятность того, что мутация с.3719G>A нарушает функцию белка фибриллина 2, является патогенной и приводит к развитию заболевания. У родителей пробанда мутация с.3719G>A не обнаружена, что указывало на ее возникновение у пробанда *de novo*.

Таким образом, совокупность полученных данных позволила подтвердить патогенность впервые обнаруженной мутации с.3719G>A в гене *FBN2*. Указанная мутация обусловила формирование клинической симптоматики болезни и окончательно свидетельствовала о наличии синдрома Билса у ребенка.

За время пребывания в клинике ребенок получал лечение энерготропными препаратами (L-карнитин внутримышечно и перорально), осуществлялась коррекция фосфорно-кальциевого обмена (метаболиты витамина D в сочетании с остеогеноном), использовались витаминотерапия и ноотропы; проведен курс

массажа и физиолечения. Результаты проведенной терапии продемонстрировали ее эффективность. Девочка подлежит диспансерному наблюдению ряда медицинских специалистов (педиатра, ортопеда, окулиста, генетика) по месту жительства и регулярной плановой госпитализации (1 раз в год или 1,5 года) в отделение психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики.

В дальнейшем, при вступлении больной в брак для эффективного медико-генетического консультирования ей будет показано проведение пренатальной диагностики — биопсия хориона на 10–11-й неделе гестации, так как риск появления у нее больного потомства с синдромом Билса очень высокий — 50%. В то время как для ее родителей риск повторного рождения ребенка с синдромом Билса общепопуляционный (не выше 1–4%).

В заключение следует подчеркнуть, что синдром Билса входит в группу фибриллинопатий, которые требуют внимания педиатров, ортопедов, кардиологов и других врачей-специалистов. Основные клинические проявления синдрома достаточно характерные, что дает возможность раннего установления диагноза после проведения дифференциальной диагностики с фенотипически сходными состояниями. На современном этапе развития педиатрии и клинической генетики важное значение имеет подтверждение диагноза генетическими методами. Молекулярное исследование гена *FBN2* и идентификация мутации обеспечивают медико-генетическое консультирование пробанда и его семьи с целью рождения здорового потомства. Дальнейшие исследования помогут пониманию патогенеза синдрома Билса, созданию методов его эффективного лечения и профилактики инвалидизации больных.

(Конфликт интересов не представлен)

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Beals R.K., Hecht F. Congenital contractural arachnodactyly: a heritable disorder of connective tissue. *J Bone Joint Surg Am* 1971; 53: 987–993.
2. Viljoen D., Ramesar R., Behari D. Beals syndrome: clinical and molecular investigations in a kindred of Indian descent. *Clin Genet* 1991; 39: 181–188.
3. Putnam E.A., Milewicz D.M. A mutation in the *FBN2* gene in dermal fibroblasts from a congenital contractural arachnodactyly patient. *Am J Hum Genet* 1995; 57: A225.
4. Wang M., Tsipouras P., Godfrey M. Fibrillin-2 (*FBN2*) mutation in congenital contractural arachnodactyly. *Am J Hum Genet* 1995; 57: A231.
5. Gupta P.A., Putnam E.A., Carmical S.G. et al. Ten novel *FBN2* mutations in congenital contractural arachnodactyly: delineation of the molecular pathogenesis and clinical phenotype. *Hum Mutat* 2002; 19: 39–48.
6. Wang M., Clericuzio C.L., Godfrey M. Familial occurrence of typical and severe lethal congenital contractural arachnodactyly caused by missplicing of exon 34 of fibrillin-2. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1027–1034.
7. Zhang H., Hu W., Ramirez F. Developmental expression of fibrillin genes suggests heterogeneity of extracellular microfibrils. *J Cell Biol* 1995; 129: 1165–1176.
8. Gruber M.A., Graham T.P., Engel E., Smith C. Marfan syndrome with contractural arachnodactyly and severe mitral regurgitation in a premature infant. *J Pediat* 1978; 93: 80–82.
9. Viljoen D., Ramesar R., Behari D. Beals syndrome: clinical and molecular investigations in a kindred of Indian descent. *Clin Genet* 1991; 39: 181–188.
10. Mirise R.T., Shear S. Congenital contractural arachnodactyly: description of a new kindred. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 542–546.

Поступила 01.07.2016  
Received on 2016.07.01

## Возможности компьютерной бронхофонографии в диагностике нарушений функции внешнего дыхания у больных муковисцидозом

Е.Б. Павлинова<sup>1</sup>, Т.И. Сафонова<sup>2</sup>, И.А. Киришина<sup>1</sup>, А.Г. Мингаирова<sup>1</sup>, Н.Ю. Власенко<sup>1</sup>,  
Н.А. Полянская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; <sup>2</sup>БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница», Омск, Россия

## Possibilities of computed bronchophonography in the diagnosis of external respiratory dysfunction in patients with cystic fibrosis

E.B. Pavlinova<sup>1</sup>, T.I. Safonova<sup>2</sup>, I.A. Kirshina<sup>1</sup>, A.G. Mingairova<sup>1</sup>, N.Yu. Vlasenko<sup>1</sup>,  
N.A. Polyanskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; <sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Omsk, Russia

При муковисцидозе степень поражения органов дыхания определяет прогноз заболевания. Цель работы: оценить состояние функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом. В исследование включены 48 детей, наблюдавшихся в Центре муковисцидоза Омска. Группу контроля составили 42 ребенка, не имевших указаний в анамнезе на наличие заболеваний органов дыхания, не подверженных курению. Функция внешнего дыхания оценивалась с помощью компьютерной бронхофонографии, детям старше 6 лет дополнительно проводилась спирография. По данным компьютерной бронхофонографии, дыхательная недостаточность по обструктивному типу была зарегистрирована у всех детей с тяжелым течением муковисцидоза. Наличие хронической синегнойной инфекции дыхательных путей, бронхоэктазов ассоциировалось с повышением показателей акустической работы дыхания в диапазоне частот более 5000 Гц. Установлено наличие отрицательной корреляционной связи средней силы между величиной акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне и объемом форсированного выдоха за 1 с (в %). Вывод. Компьютерная бронхофонография позволила выявить наличие обструктивных нарушений функции внешнего дыхания у детей моложе 6 лет.

**Ключевые слова:** дети, муковисцидоз, функция внешнего дыхания, спирография, компьютерная бронхофонография.

**Для цитирования:** Павлинова Е.Б., Сафонова Т.И., Киришина И.А., Мингаирова А.Г., Власенко Н.Ю., Полянская Н.А. Возможности компьютерной бронхофонографии в диагностике нарушений функции внешнего дыхания у больных муковисцидозом. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 52–56. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-52-56

The degree of respiratory organ injury in cystic fibrosis determines the prognosis of the disease. Objective: to evaluate external respiratory function in children with cystic fibrosis. The study enrolled 48 children followed up at the Omsk Cystic Fibrosis Center. A control group consisted of 42 non-addicted smoking children with no evidence for respiratory diseases in the history. External respiratory function was evaluated using computed bronchophonography; spirometry was additionally carried out in children over 6 years of age. Computed bronchophonography revealed obstructive respiratory failure in all children with severe cystic fibrosis. Chronic respiratory tract infection with *Pseudomonas aeruginosa* and bronchiectasis were associated with the higher values of the acoustic work of breathing at frequencies over 5000 Hz. It was established that there was a moderate negative correlation between the value of the acoustic work of breathing in the high frequency range and the forced expiratory volume in 1 second in %. Conclusion. Computed bronchophonography could reveal obstructive external respiratory dysfunction in children less than 6 years of age.

**Keywords:** children, cystic fibrosis, external respiratory function, spirometry, computed bronchophonography.

**For citation:** Pavlinova E.B., Safonova T.I., Kirshina I.A., Mingairova A.G., Vlasenko N.Yu., Polyanskaya N.A. Possibilities of computed bronchophonography in the diagnosis of external respiratory dysfunctions in patients with cystic fibrosis. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 5: 52–56 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-52-56

Муковисцидоз — наиболее частое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание у лиц европеоидной расы. В 2014 г. в Российской Федерации его средняя частота составила 2,31 на 100 000

населения, в Омской области, в частности, — 2,881 на 100 000 населения [1].

Заболевание обусловлено мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР, *CFTR*), вызывающей нарушение транспорта ионов хлора, натрия и бикарбонатов в эпителиальных клетках, что приводит к прогрессирующему повреждению экзокринных желез жизненно важных органов. Ген МВТР широко распространен в организме (респираторный тракт, слюнные железы, поджелудочная железа, печень, выводные протоки потовых желез, репродуктивный тракт), что объясняет мультисистемное поражение органов при муковисцидозе [2].

Согласно европейскому консенсусу, мутации

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Павлинова Елена Борисовна — д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета

Киришина Ирина Алексеевна — ассистент кафедры

Мингаирова Александра Геннадьевна — к.м.н., доцент кафедры

Власенко Наталья Юрьевна — к.м.н., доцент кафедры

Полянская Наталья Александровна — к.м.н., доцент кафедры

644001 Омск, ул. Куйбышева, д. 77

Сафонова Татьяна Ивановна — зав. пульмонологическим отделением Областной детской клинической больницы

644001 Омск, ул. Куйбышева, д. 77

гена МВТР разделяются на 6 классов в зависимости от механизма повреждения функции синтезируемого белка-регулятора трансмембранной проводимости ионов. При мутациях I класса нарушается синтез матричной РНК, при мутациях II класса имеет место дефект процессинга или транспорта, мутации III класса ведут к расстройству регуляции хлорного канала, мутации IV класса — к нарушению его проводимости, мутации V класса обуславливают снижение количества функционального белка, мутации VI класса — снижение стабильности протеина. Мутации I—III и VI классов гораздо серьезнее нарушают функцию синтезируемого белка и ассоциируются с «классическим» муковисцидозом. При мутациях IV, V классов функция хлорных каналов поджелудочной железы может быть сохранена, что приводит к позднему появлению клинических симптомов и поздней диагностике заболевания [3].

В клинической картине заболевания доминируют бронхолегочные изменения, определяя его течение и прогноз у 95% пациентов. У большей части больных наблюдаются кашель, приступы удушья, одышка, иногда рвота. Кашель, как правило, усиливается ночью. Эти симптомы связаны с нарушением мукоцилиарного транспорта. Сочетание гиперсекреции чрезмерно вязкой мокроты с нарушением клиренса бронхов ведет к мукоцилиарной недостаточности, застою мокроты в мелких дыхательных путях, обструкции мелких дыхательных путей, что осложняется субателектазами и дольковыми ателектазами. Перенесенные вирусные и вирусно-бактериальные инфекции у детей с резко измененным мукоцилиарным клиренсом открывают путь бактериальной флоре. Развивается порочный круг: обструкция—воспаление—чрезмерная секреция мокроты. Мукостаз и хроническая бронхиальная инфекция становятся фоном для повторных респираторных эпизодов — бронхолитов, бронхитов, пневмоний — и приводят к формированию хронического воспалительного процесса в легких с последующей обструкцией и повреждением легочных структур [4–6].

Для больных муковисцидозом характерна определенная возрастная закономерность микробного пейзажа дыхательных путей: у детей первых трех лет жизни в мокроте чаще всего высевается *Staphylococcus aureus*, с возрастом происходит последовательная колонизация бронхиального дерева грамотрицательной флорой. *Pseudomonas aeruginosa* является ведущим патогеном при муковисцидозе, в связи с чем прогрессирует снижение легочной функции, повышается риск госпитализации и уменьшается выживаемость больных [5, 7]. Долгое время считалось, что при муковисцидозе воспаление является исключительно следствием острой или хронической инфекции. Однако некоторыми авторами отмечено достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов в легких у плодов с муковисцидозом, что доказывает

возможность воспаления, предшествовавшего инфекции [4, 6, 8].

Измерение функции внешнего дыхания методом спирографии является важной частью клинических исследований. Однако необходимость выполнения осмысленных форсированных дыхательных движений делает невозможным ее применение у детей младшего возраста. Проблему позволяет решить компьютерная бронхофонография — метод, основанный на регистрации респираторного цикла и анализе амплитудно-частотных характеристик дыхательных шумов [9]. Регистрация дыхательных шумов проводится при помощи специальных датчиков, обладающих высокой чувствительностью в широком спектре частот, включая те частоты, которые не выявляются при аускультации, но имеют важное диагностическое значение [9, 10].

**Цель работы:** оценить функцию внешнего дыхания у детей, больных муковисцидозом, с помощью компьютерной бронхофонографии для оценки эффективности проводимой терапии.

#### Характеристика детей и методы исследования

Методом компьютерной бронхофонографии обследованы 48 детей без обострения основного заболевания, состоящих на учете в Центре муковисцидоза Омска. Диагноз муковисцидоза у всех детей был подтвержден по результатам потового теста, молекулярно-генетического исследования.

ДНК-диагностика была проведена у 45 (94%) детей, у 3 пациентов генетическое обследование не выполнялось. Дети и подростки Омской области, больные муковисцидозом, в подавляющем большинстве случаев — 34 (75%) ребенка — имели полиморфные генотипы, включающие в себя мутации гена МВТР I и II классов с формированием «тяжелого» фенотипа. Среди них преобладали полиморфные генотипы, гомозиготные по мутациям II класса, — у 16 (47%) детей, несколько реже — у 13 (38%) детей — были зарегистрированы компаунд-гетерозиготы по мутациям I и II классов. Генотипы, гомозиготные по мутациям I класса, были диагностированы у 5 (15%) детей. «Мягкий» фенотип выявлен в 4 (9%) клинических случаях. У 1 ребенка генотип был представлен сочетанием мутаций II и V классов, у 3 больных заболевание было обусловлено мутациями II класса в компаунд-гетерозиготе с мутациями IV класса. При проведении молекулярно-генетического исследования у 7 (16%) детей одна из мутаций не была установлена, клинические проявления варьировали в широких пределах.

На фоне внедрения неонатального скрининга на муковисцидоз с 2006 г. среди больных существенно увеличилась доля детей раннего и дошкольного возраста — 26 (54%) детей, медиана (Me) возраста установления диагноза 1,5 [1,5; 2,0] мес. Эти больные были включены в 1-ю группу. В данной группе преобладали пациенты со среднетяжелым течением болезни —

17 (65%) детей, *Me* возраста 2,0 [1,0; 3,0] года. Тяжелое течение муковисцидоза наблюдалось у 9 (35%) пациентов, *Me* возраста — 2,0 [1,0; 3,0] года. Хроническая синегнойная инфекция дыхательных путей была выявлена у 12 (46%), но только у 2 (8%) детей заболевание осложнилось наличием бронхоэктазов.

Во 2-ю группу были включены 22 (46%) ребенка старше 6 лет. Диагноз муковисцидоза у больных, рожденных до внедрения неонатального скрининга, был установлен на основании классических критериев диагностики. *Me* возраста установления диагноза составила 11,0 [6,0; 30,0] мес. Заболевание имело тяжелое течение у 19 (86%) детей, *Me* возраста 12,8 [9,0; 15,0] года, среднетяжелое — у 3 (14%) детей, *Me* возраста 11,6 [9,5; 17,7] года. У подавляющего большинства пациентов — у 19 (86%) отмечалась хроническая колонизация дыхательных путей синегнойной палочкой; несколько реже — у 18 (82%) детей имелись необратимые изменения респираторного тракта в виде бронхоэктазов.

Все больные получали плановую антибактериальную терапию, бронхомуколитическую терапию, кинезитерапию, заместительное лечение панкреатическими ферментами, препаратами урсодезоксихолевой кислоты, витаминотерапию с момента установления диагноза.

Группу контроля составили 42 ребенка, *Me* возраста 6,5 [2,0; 11,0] года, не имеющих указаний в анамнезе на наличие острых или хронических заболеваний органов дыхания, не приверженных курению.

У детей в возрасте до года запись дыхательных шумов при проведении компьютерной бронхофонографии проводили в положении ребенка лежа, у детей старше года — в положении сидя при спокойном дыхании. Регистрацию дыхания осуществляли у детей до 2 лет с помощью лицевой маски, к которой подключали датчик прибора, у пациентов старше 2 лет к датчику прикрепляли загубник, на нос накладывали зажим. Запись выполняли в течение 10 с. Фиксировалась временная кривая, пропорциональная акустическому шуму, возникающему при дыхании, с последующей количественной оценкой энергетических затрат бронхолегочной системы на возбуждение специфического акустического феномена в течение всего респираторного цикла или отдельной его фазы — акустический компонент работы дыхания

(АРД). Звуковой сигнал автоматически анализировали в трех диапазонах частотного спектра: 200–1200 Гц (низкочастотный диапазон, АРД1), >1200–5000 Гц (среднечастотный диапазон, АРД3), >5000–12600 Гц (высокочастотный диапазон, АРД2). Зона низких частот (до 1200 Гц) характеризовала состояние верхних дыхательных путей. Зона высоких частот (выше 5000 Гц) отражала обструктивные изменения в нижних дыхательных путях и коррелировала со звуковыми характеристиками сухих хрипов [8, 9].

## Результаты и обсуждение

Дети, больные муковисцидозом, и группы контроля были сопоставимы между собой по возрасту и полу (Краскела–Уоллиса,  $p > 0,05$ ). В группе контроля не обнаружено значимой разницы в показателях АРД в зависимости от возраста, поэтому был оценен суммарный результат (Манна–Уитни,  $p > 0,05$ ).

У детей, больных муковисцидозом, не выявлены различия в состоянии функции внешнего дыхания, по данным компьютерной бронхофонографии и спирометрии, в зависимости от генотипа (Краскела–Уоллиса,  $p > 0,05$ ). Прогрессирующее снижение показателей функции дыхания у больных муковисцидозом предположительно в первую очередь обусловлено особенностями течения заболевания.

Функция внешнего дыхания детей с муковисцидозом, по данным компьютерной бронхофонографии, характеризовалась более высокими значениями АРД в общем, низкочастотном и высокочастотном диапазонах по сравнению со здоровыми сверстниками (Краскела–Уоллиса,  $p \leq 0,05$ , см. таблицу). Это свидетельствовало о преимущественном поражении дистальных отделов респираторного тракта у детей с муковисцидозом, даже вне обострения заболевания, за счет явлений мукостаза, деформации и фибротических изменений стенок бронхов.

При сопоставлении с группой контроля более выраженные изменения функции внешнего дыхания были зарегистрированы у детей 2-й группы. Высокие показатели АРД отмечены во всех частотных диапазонах как косвенный признак тотального вовлечения структур трахеобронхиального дерева в патологических процесс (Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ). Тяжесть бронхиальной обструкции подтверждена более высокими значениями коэффициента К2, отражающего

Таблица. Показатели (АРД) у детей и подростков, больных муковисцидозом, и группы контроля, *Me* [25%; 75%]

Показатель	Группа контроля (n=42)	Группа 1 (n=26)	Группа 2 (n=22)
АРД1, мкДж	81,23 [44,39; 111,87]	10,45 [6,06; 45,68]	115,32 [90,63; 124,66]
АРД2, мкДж	0,07 [0,03; 0,13]	0,09 [0,02; 0,24]	0,22 [0,07; 0,3]
АРД3, мкДж	1,54 [0,79; 2,19]	1,47 [0,83; 3,21]	2,78 [1,67; 3,27]
К1, %	16,9 [10,9; 37,5]	108,0 [32,9; 255,9]	19,3 [15,0; 32,7]
К2, %	0,9 [0, 4; 1,9]	3,8 [0,6; 13,4]	1,5 [0,6; 2,7]
К3, %	15,9 [10,4; 35,2]	104,0 [30,0; 229,6]	17,72 [14,0; 29,9]

отношение данных АРД в высокочастотном диапазоне к работе в низкочастотном диапазоне (Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ). У пациентов с тяжелым течением муковисцидоза по сравнению с больными со средне-тяжелым течением, по данным компьютерной бронхофонографии, были зарегистрированы более высокие показатели АРД в высокочастотном диапазоне (Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ). Это обусловлено постепенным формированием выраженных необратимых изменений трахеобронхиального дерева вследствие хронического воспаления, явлений пневмофиброза и мукостаза при тяжелом течении муковисцидоза.

У больных муковисцидозом 1-й группы преобладало среднетяжелое течение заболевания (Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ). По данным компьютерной бронхофонографии, функция внешнего дыхания этих пациентов не отличалась от результатов группы контроля (Манна–Уитни,  $p > 0,05$ ), что свидетельствовало об эффективности проводимой терапии. Однако при тяжелом течении муковисцидоза были зарегистрированы выраженные изменения функции внешнего дыхания за счет повышения показателей АРД в средне- и высокочастотном диапазонах, отражающих наличие вентиляционной недостаточности по обструктивному типу (Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ).

У детей 2-й группы с тяжелым течением муковисцидоза выявлены более низкие значения объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) в % от нормы по сравнению с больными со среднетяжелыми и группой контроля (Краскела–Уоллиса,  $p < 0,01$ ). Отмечены отрицательные корреляционные связи средней силы между уровнем АРД<sub>2</sub>, отражающим степень поражения дистальных отделов респираторного тракта, и величиной ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,01$ ).

Хроническая синегнойная инфекция дыхательных путей зарегистрирована у 12 (46%) пациентов 1-й группы и у 19 (86%) — 2-й группы. Вне зависимости от пола и возраста ребенка респираторный тракт больных при тяжелом течении муковисцидоза чаще подвергался хронической колонизации синегнойной палочкой (Манна–Уитни,  $p < 0,01$ ). Наличие хронической синегнойной инфекции дыхательных путей сопровождалось повышением показателей АРД во всех частотных диапазонах, особенно высокочастотном (Манна–Уитни,  $p < 0,01$ ).

Функция внешнего дыхания детей, больных муковисцидозом и имеющих необратимые изменения трахеобронхиального дерева в виде бронхоэктазов, характеризовалась повышением АРД во всех диапазонах, особенно высокочастотном, а у больных 2-й группы — снижением показателя ОФВ<sub>1</sub> (Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ).

## Выводы

Состояние функции внешнего дыхания у детей и подростков, больных муковисцидозом, не зависит от варианта полиморфизма гена МВТР, а определяется особенностями течения заболевания.

По данным компьютерной бронхофонографии, нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу имеется у всех детей с тяжелым течением муковисцидоза, что требует проведения более интенсивной ингаляционной, антибактериальной терапии и кинезитерапии.

Компьютерная бронхофонография может быть рекомендована как метод диагностики нарушений функции внешнего дыхания у детей моложе 6 лет, больных муковисцидозом.

(Конфликт интересов не представлен)

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 г. М: МЕДПРАКТИКА-М, 2015; 64. (Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. Year 2014. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2015; 64. (in Russ))
2. Ашерова И.К. Снижение тяжести течения заболевания, повышение выживаемости и качества жизни больных муковисцидозом на основе совершенствования междисциплинарной специализированной помощи. Автореф. дисс. ... д.м.н. М: Федер. науч.-клин. центр дет. гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, 2012; 48. (Asherova I.K. Reducing the severity of the disease, increasing the survival and quality of life in patients with cystic fibrosis by improving interdisciplinary specialized care. Avtoref. diss. ... d.m.n. Moscow: Federal Research and Clinical Center Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named Dmitry Rogachev, 2012; 48. (in Russ))
3. Castellani C., Cuppens H., Macek M.Jr. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J Cyst Fibros 2008; 6: 8: 179–196.
4. Капранов Н.И. Муковисцидоз: медико-социальное значение, диагностика, возможности терапии. Врач 2006; 4: 12–16. (Kapranov N.I. Cystic fibrosis: medical and social importance, diagnosis, treatment possibilities. Vrach 2006; 4: 12–16. (in Russ))
5. Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И. и др. Оценка эффективности современной муколитической терапии у детей, больных муковисцидозом (двухлетний опыт применения дорназы альфа). Вопр соврем педиатр 2007; 6: 2: 102–106. (Pavlinova Ye.B., Mingairova A.G., Safonova T.I. et al. Efficiency estimate of the modern mucolytic therapy among children, suffering from cystic fibrosis (two year experience of dornase alfa application). Voпр sovremen pediatri 2007; 6: 2: 102–106. (in Russ))
6. Гембицкая Т.А., Черменский А.Г., Бойцова Е.В. Муковисцидоз сегодня: достижения и проблемы, перспективы этиопатогенетической терапии. Врач 2012; 2: 5–8. (Gembitskaya T.A., Chermensky A.G., Boytsova E.V. Cystic fibrosis today: achievements and challenges, perspectives etiopathogenic therapy. Vrach 2012; 2: 5–8. (in Russ))
7. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Место ингаляционных форм антибактериальных препаратов в терапии бактериальной инфекции легких у больных муковисцидозом. Атмосфера. Аллергология и пульмонология 2012; 3: 5–12. (Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. Place of inhaled

- forms of antibacterial drugs in the treatment of bacterial lung infection in cystic fibrosis patients. *Atmosfera. Allergologiya i pul'monologiya* 2012; 3: 5–12. (in Russ))
8. *Verhaeghe C., Delbecq K., de Leval L. et al.* Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis foetus. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 4: 304–308.
  9. *Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л.* Современные возможности функциональной диагностики внешнего дыхания у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 5: 14–20. (Tsyplenkova S.E., Mizernitskiy Yu.L. Current possibilities of functional diagnosis of external respiration in children. *Ros Vestn Perinatol i Pedit* 2015; 5: 14–20. (in Russ))
  10. *Гусейнов А.А.* Акустический анализ дыхательных звуков в диагностике заболеваний легких. *Пульмонология* 2009; 2: 51–55 (Guseinov A.A. The acoustic analysis of respiratory sounds in the diagnosis of lung diseases. *Pul'monologiya* 2009; 2: 51–55. (in Russ))

Поступила 30.06.2016

Received on 2016.06.30

## Синдром Ди Джорджи в практике детского пульмонолога

С.Э. Дьякова<sup>1</sup>, Ю.Л. Мизерницкий<sup>1</sup>, О.В. Швеиц<sup>2</sup>, Н.С. Лев<sup>1</sup>, М.В. Костюченко<sup>1</sup>, С.Б. Зимин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ; <sup>2</sup>Детская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

## DiGeorge syndrome in the practice of a pediatric pulmonologist

S.E. Dyakova<sup>1</sup>, Yu.L. Mizernitsky<sup>1</sup>, O.V. Shvets<sup>2</sup>, N.S. Lev<sup>1</sup>, M.V. Kostyuchenko<sup>1</sup>, S.B. Zimin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>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; <sup>2</sup>G.N. Speransky Children's Clinical Hospital Nine, Moscow Healthcare Department, Russia

**На конкретном клиническом примере больной с первичным иммунодефицитом — синдромом Ди Джорджи — продемонстрированы сложности своевременной диагностики и выбора лечебной тактики у данной категории больных. Поражение легких у них часто является единственным признаком основного заболевания. Особое внимание уделено современным критериям диагностики (в том числе генетическим), подходам к лечению и прогнозу у больных с синдромом Ди Джорджи.**

**Ключевые слова:** дети, поражение легких, первичный иммунодефицит, синдром Ди Джорджи, диагностика, лечение.

**Для цитирования:** Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Швеиц О.В., Лев Н.С., Костюченко М.В., Зимин С.Б. Синдром Ди Джорджи в практике детского пульмонолога. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 57–63. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-57-63

**This specific clinical example of a female patient with DiGeorge syndrome, a primary immunodeficiency disease, demonstrates difficulties in its timely diagnosis and in the choice of treatment policy in this category of patients. Lung injury in them is frequently the only manifestation of the underlying disease. Special attention is given to current diagnostic criteria (including genetic ones) and approaches to treatment and prognosis in patients with DiGeorge syndrome.**

**Keywords:** children, lung injury, primary immunodeficiency, DiGeorge syndrome, diagnosis, treatment.

**For citation:** Dyakova S.E., Mizernitsky Yu.L., Shvets O.V., Lev N.S., Kostyuchenko M.V., Zimin S.B. DiGeorge syndrome in the practice of a pediatric pulmonologist. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 5: 57–63 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-57-63

**П**оражение легких при первичных иммунодефицитах у детей зачастую бывает одним из ранних и на первых порах единственным проявлением основного заболевания [1, 2]. Многообразии клинических симптомов и отсутствие четких диагностических маркеров нередко приводят к поздней диагностике первичного иммунодефицита и формированию необратимых изменений легочной ткани [3, 4]. Между тем своевременная диагностика и ранняя активная лечебная тактика позволяют не только достичь стабилизации состояния, но и избежать структурных нарушений и предотвратить прогрессирование заболевания.

В качестве примера приводим историю болезни пациентки А., которая в возрасте 1 года прошла обследование в нашей клинике в связи с жалобами на одышку и рецидивирующие пневмонии

(в анамнезе). Девочка была госпитализирована с целью уточнения диагноза и подбора терапии.

**Клиническое наблюдение.** Известно, что девочка родилась от молодых родителей, считающих себя здоровыми. Семейный анамнез отягощен: у тети по материнской линии — врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки), у дяди по отцовской линии — рассеянный склероз, бабушка по отцовской линии умер от рака легких. Ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания и токсикозом в I триместре; многоводием, преждевременным созреванием плаценты и задержкой внутриутробного развития в III триместре; от преждевременных оперативных родов на 36-й неделе в связи с острой асфиксией плода. Родилась с массой тела 2000 г, длиной — 44 см, оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. При рождении диагностированы синдром дыхательных расстройств, дыхательная недостаточность 2-й степени, синдром угнетения ЦНС, общий отечный синдром, недоношенность. В течение 12 ч находилась на искусственной вентиляции легких, в последующем в течение 2 нед сохранялась кислородозависимость. На 4-е сутки жизни переведена в отделение недоношенных, где находилась с диагнозом церебральная ишемия 1-й степени, синдром мышечной дистонии, внутрижелудочковое кровоизлияние слева 1-й степени, недоношенность 36 нед, общий отечный синдром 1–2-й степени,

© Коллектив авторов, 2016

**Адрес для корреспонденции:** Дьякова Светлана Эвальдовна — к.м.н., вед. н. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., рук. отдела

Лев Наталья Сергеевна — к.м.н., вед. н. сотр. отдела

Костюченко Маргарита Васильевна — к.м.н., ст. н. сотр. отдела

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Зимин Сергей Борисович — зав. отделением иммунологии и аллергологии Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского

Швеиц Олеся Васильевна — врач отделения

123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29

морфофункциональная незрелость, задержка внутриутробного развития 2-й степени; получала комплексную терапию; выписана на 20-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии. До 4 мес жизни росла и развивалась по возрасту. В связи с отягощенным перинатальным анамнезом не прививалась (медотвод до 6 мес). Бытовой анамнез, со слов родителей, не отягощен.

В возрасте 4 мес впервые перенесла ОРЗ; на 5-е сутки в связи с фебрильной температурой в течение 3 дней находилась в стационаре с диагнозом ОРВИ, дисбиоз, мышечная дистония, анемия 1-й степени. Через неделю после выписки девочка была повторно госпитализирована в тяжелом состоянии в связи с фебрильной температурой, выраженной одышкой и интоксикацией; рентгенологически была диагностирована правосторонняя верхнедолевая пневмония. Спустя неделю лечения в стационаре на фоне отмены антибиотиков вновь отмечалось повышение температуры до фебрильных цифр, нарастание одышки и интоксикации. По тяжести состояния девочка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где находилась в течение месяца с диагнозом: левосторонняя верхнедолевая пневмония тяжелого течения. При компьютерной томографии (КТ) легких было заподозрено течение деструктивной пневмонии в верхней доле слева. По этому поводу девочка была консультирована торакальным хирургом проф. А.Ю. Разумовским, однако деструкция не подтвердилась и от хирургического лечения было решено воздержаться. Тогда же на КТ грудной клетки впервые была обнаружена праворасположенная дуга аорты. При бронхоскопии диагностирована ларингомаляция, дисфункция гортани, фаринголарингический рефлюкс; при бактериологическом исследовании лаважной жидкости выявлен рост *Candida albicans* и гемолитического стрептококка в умеренных титрах. В ходе обследования были исключены носительство оппортунистических инфекций, вирусов гриппа, аденовирусов, вирусов парагриппа, исключались сепсис, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, муковисцидоз, туберкулез, инвазивный микоз.

В клинической картине на фоне массивной антибактериальной терапии сохранялся стойкий субфебрилитет, выраженная одышка и симптомы интоксикации, а при проведении контрольной КТ легких были выявлены двусторонние очаги инфильтрации с тенденцией к распаду. Значимого улучшения состояния удалось достичь только на фоне подключения антимикотической терапии (флюконазол). Девочка была выписана из стационара через 2,5 мес лечения с диагнозом: двусторонняя полисегментарная пневмония, бронхообструктивный синдром, дыхательная недостаточность 2-й степени; кандидоз кожи и слизистых оболочек; праворасположенная дуга грудного отдела аорты.

В последующем по тяжести состояния ребенок

длительно нуждался в повторных курсах антибактериальной терапии в сочетании с приемом антимикотиков, при попытках отмены лечения возобновлялись субфебрилитет и одышка. В возрасте 6,5 мес девочка была консультирована проф. Ю.Л. Мизерничским и научными сотрудниками НИКИ педиатрии. Принимая во внимание атипично тяжелое, затяжное течение заболевания, сопровождающееся стойкими изменениями на КТ легких, было предположено наличие интерстициального поражения легких, в связи с чем в терапию были введены ингаляции будесонида (500 мкг/сут) и атривента (по потребности) на фоне продолжения антимикотической терапии. На фоне лечения в течение 5 мес была достигнута стабилизация состояния: обострений не отмечалось, 1–2 раза в месяц возникала одышка, купировавшаяся бронхолитиками, хрипы в легких не выслушивались; психомоторное и физическое развитие не страдало. В возрасте 1 года для уточнения диагноза и определения дальнейшей терапии девочка была госпитализирована в отделение пульмонологии НИКИ педиатрии.

При поступлении в клинику состояние средней тяжести по основному заболеванию. Не кашляет, отмечается умеренная смешанная одышка при беспокойстве. Не лихорадит. Сон и аппетит не нарушены. Физическое развитие ниже среднего: рост 70 см (3-й центиль), масса тела 8900 г (25-й центиль). Психомоторное развитие соответствует возрасту: ходит с поддержкой, ползает, говорит отдельные слова. Имеются множественные стигмы дизэмбриогенеза: гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, эпикант, широкий короткий нос, низко расположенные диспластичные уши, микрогнатия, высокое небо. Грудная клетка равномерно участвует в акте дыхания. Перкуторный звук с коробочным оттенком, аускультативно дыхание проводится равномерно, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 40–46 в минуту. Сердечные тоны звучные, ритм правильный, тенденция к тахикардии 110–120 в минуту.

В общих анализах крови, мочи, биохимическом анализе крови отклонений нет. При оценке газового состава крови выявлена умеренная гипоксемия ( $pO_2$  69 мм. рт.ст.). При иммунологическом исследовании обращало на себя внимание снижение показателей клеточного иммунитета (табл. 1). В следовых количествах определялись специфические IgG к плесневым грибам (ImmunoCap, мгА/л; норма до 30 мгА/л): Gm27 (*Penicillium*) 2,68 мгА/л; Gm2 (*Cladosporium*) 2,53 мгА/л; Gm3 (*Aspergillus*) 0; Gm5 (*Candida*) 3,24 мгА/л; Gm6 (*Alternaria*) 0. Уровень хлоридов пота (Макродакт) составил 24 ммоль/л (норма до 40 ммоль/л). Реакция Манту отрицательна.

При анализе представленных рентгенограмм грудной клетки в динамике отмечались признаки воспалительных изменений преимущественно в верхушке правого легкого с тенденцией к их уменьшению. В то же время при оценке представленных КТ

Таблица 1. Иммунограмма пациентки А., 1 год

Показатель	Норма	Результат
В-лимфоциты (CD19+), % (в 1 мкл)	19–31 (500–1500)	<u>44 (1158)</u>
Т-лимфоциты (CD3+), % (в 1 мкл)	45–79 (2280–6450)	<u>28 (737)</u>
CD3+CD4+, % (в 1 мкл)	36–61 (800–3600)	<u>18 (474)</u>
CD3+CD8+, % (в 1 мкл)	16–34 (720–2490)	<u>7 (184)</u>
НК-клетки (CD16+CD56+), % (в 1 мкл)	4–26 (276–896)	20 (526)
IgG, г/л	3,2–14,5	3,22
IgA, г/л	0,1–1,0	0,37
IgM, г/л	0,4–1,8	0,39

грудной клетки в динамике были выявлены стойкие инфильтративные тени в верхних долях с обеих сторон с признаками рассасывания по буллезному типу и формирования зон локального пневмофиброза, множественные участки интерстициальных изменений, уплотнение и расширение корней.

При ультразвуковом исследовании брюшной полости и почек отмечены увеличенные лимфоузлы в воротах печени (не менее 3, максимальным размером 0,4x1,0 см). На ЭКГ зарегистрирована синусовая тахикардия, нормальное положение электрической оси сердца, нарушение процессов реполяризации в миокарде желудочков. При эхокардиографии выявили праворасположенную дугу аорты, полости сердца не расширены, систолическая и диастолическая функции желудочков не нарушены. Кардиолог диагностировал праворасположенную дугу аорты, недостаточность кровообращения 0 стадии.

Тщательный анализ данных анамнеза и проведенного в нашей клинике обследования позволил исключить ряд заболеваний. Так, кратковременность периода кислородной зависимости в неонатальном периоде и наличие длительного «светлого» промежутка в состоянии ребенка дали основание исключить бронхолегочную дисплазию. Облитерирующий бронхолит не нашел своего подтверждения из-за отсутствия характерных клинических и рентгеномографических признаков. С помощью КТ и ранее

проведенной бронхоскопии были исключены врожденные пороки развития бронхолегочной системы. Отрицательные результаты неоднократно проведенных потовых проб позволили исключить муковисцидоз. На основании заключения фтизиатра и отрицательных повторных реакций Манту был отвергнут туберкулез. Отсутствие контакта с причинно-значимым аллергеном и специфической сенсibilизации дало возможность опровергнуть диагноз гиперсенситивного пневмонита. Несмотря на высокую эффективность антимикотической терапии, отрицательные анализы крови на метаболиты грибов и слабая выраженность грибковой сенсibilизации не позволили диагностировать бронхолегочный аспергиллез.

Вместе с тем особая тяжесть заболевания, затяжной его характер, атипичность клинических проявлений в сочетании с лабораторными признаками иммунологической недостаточности и стойкими рентгено-томографическими изменениями в легких позволили предположить наличие первичного иммунодефицита. Ребенок был консультирован в отделении иммунопатологии ДГКБ №9. На основании выявленной лимфопении за счет снижения количества субпопуляций Т-лимфоцитов было рекомендовано дополнительное обследование в профильном отделении, в ходе которого подтверждено значительное снижение количества CD4+ и CD8+, повышение уровня В-лимфоцитов и НК-клеток (табл. 2.), резкое

Таблица 2. Иммунограмма пациентки А. в возрасте 1 год 2 мес

Показатель	Норма	Результат
Т-лимфоциты (CD3+), % (в 1 мкл)	65–80 (1400–2700)	<u>21 (729)</u>
В-лимфоциты (CD19+), % (в 1 мкл)	8–20 (270–640)	<u>52 (1960)</u>
Т-хелперы (CD4+), % (в 1 мкл)	36–61 (800–3600)	<u>13 (490)</u>
Т-супрессоры (CD8+), % (в 1 мкл)	16–34 (720–2490)	<u>7 (264)</u>
CD4+/CD8+	1,2–3,6	1,84
НК-клетки (CD16+CD56+), % (в 1 мкл)	4–26 (276–1100)	27 (1018)
IgG, г/л	3,2–14,5	4,0
IgA, г/л	0,1–1,0	0,3
IgM, г/л	0,4–1,8	<b>0,3</b>

снижение митогенного ответа Т-лимфоцитов; реакция хемилюминесценции нейтрофилов была в пределах нормы.

При контрольном рентгенологическом исследовании констатировано разрешение двусторонней пневмонии в верхних долях с формированием пневмофиброза. При ультразвуковом исследовании выявлено отсутствие ткани вилочковой железы в типичном месте.

Девочка была консультирована проф. А.Ю. Щербиной. С учетом данных анамнеза (хроническое неспецифическое поражение легких, сопутствующая дэкстрапозиция аорты), фенотипических особенностей (множественные специфические стигмы дизэмбриогенеза), данных проведенного иммунологического обследования (снижение количества субпопуляций Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+, снижение митогенного ответа) предположено наличие первичного иммунодефицита — синдрома Ди Джорджи.

При молекулярно-генетическом исследовании (микросателлитный анализ критического района хромосомы 22) была подтверждена делеция центрального участка длинного плеча хромосомы 22 (del22q, локусы D22S264, D22S941, D22S1638, D22S1709) — синдром Ди Джорджи. От рекомендованного генетического обследования всех членов семьи родители отказались.

Таким образом, ребенку был установлен диагноз: первичный иммунодефицит, синдром делеции del22q11.2 — синдром Ди Джорджи (МКБ: D 82.1). Повторные пневмонии. Интерстициальное поражение легких. Дыхательная недостаточность 1-й степени. Праворасположенная дуга аорты, недостаточность кровообращения 0 стадии.

Первоначально от рекомендованной заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами родители отказались, продолжив на дому базисный прием пульмикорта (125 мкг/сут) и флюконазола (25 мкг/сут). Однако после того, как через неделю после выписки из стационара девочка вновь была госпитализирована в ДГКБ № 9 с диагнозом левосторонняя очаговая пневмония, кандидоз кожи, по тяжести состояния была начата терапия внутривенными иммуноглобулинами на фоне продолжения приема антимикотика (итраконазол) и ингаляций будесонида. Пневмония разрешилась в течение 3 нед, проявления кожного кандидоза сохранялись длительно.

В последующем ребенок 1–2 раза в год госпитализировался для проведения заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами, при обследовании на фоне данного лечения отмечалось постепенное нарастание показателей клеточного и гуморального иммунитета, девочка стала значительно реже болеть ОРЗ (без осложнений), на постоянной основе принимала итраконазол 2 раза в неделю. В возрасте 2 лет однократно перенесла генерализованную вирусно-бактериальную инфекцию. На КТ

легких при этом были выявлены признаки интерстициального поражения легких в виде локальных зон снижения пневматизации по типу «матового стекла» с отсутствием реакции со стороны корней, отмечалась сосудистая реакция в задне нижних отделах легких, участки пневмофиброза отсутствовали, имелась праворасположенная дуга аорты (см. рисунок).

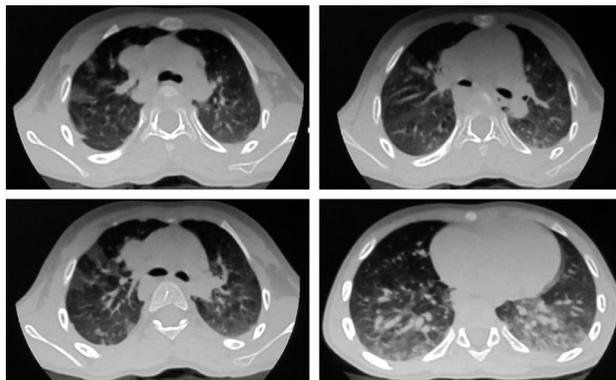


Рисунок. Компьютерная томограмма легких пациентки А. в возрасте 2 лет.

В дальнейшем состояние ребенка на фоне лечения постепенно стабилизировалось. С 4 лет девочка занимается плаванием и танцами. При обследовании в возрасте 5 лет сохранялось умеренное снижение уровня IgM (0,65 г/л; норма 0,8–1,9 г/л), уровень IgG в пределах нормы (9,43 г/л; норма 6,2–11,6 г/л), уровень CD4+ умеренно снижен (719 в мкл; норма 900–2860 в 1 мкл), уровень CD8+ снижен значительно (322 в 1 мкл; норма 630–1910 в 1 мкл); рентгенологически — в легких без очаговых изменений. С учетом низкой заболеваемости была проведена оценка специфического иммунного ответа с помощью вакцинации АДС-М; поствакцинальный уровень специфических антител через 6 нед оказался в норме, от продолжения заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами было решено воздержаться. Сейчас девочке 6 лет, жалоб нет; физическое и психомоторное развитие — среднее, гармоничное; занимается танцами, ходит в подготовительный класс школы; редко болеет ОРЗ; специфической терапии не получает; наблюдается кардиологом в НЦССХ им. А.Н. Бакулева с диагнозом праворасположенная дуга аорты, недостаточность кровообращения 0 стадии.

Что же на сегодняшний день известно о синдроме Ди Джорджи? Изолированная аплазия тимуса была впервые описана J. Harrington в 1929 г., через 30 лет A. Lobdell описал сочетание аплазии тимуса с гипопаратиреозом. Еще через 35 лет, в 1965 г. американский эндокринолог A. DiGeorge опубликовал сообщение о трех пациентах, имевших сочетание гипопаратиреоза, пороков сердца и снижения клеточного иммунитета вследствие отсутствия паращитовидных желез и тимуса. Он был первым, кто связал отсутствие тимуса, паращитовидных желез и пороки сердечно-сосудистой системы с нарушением развития

III и IV фарингеальных карманов в процессе эмбриогенеза. И только в 80-х годах прошлого столетия появилось первое упоминание о генетической основе синдрома Ди Джорджи — его возможной ассоциации с делецией хромосомы 22. Американский доктор R. Shprintzen, логопед по специальности, в 1978 г. заметил, что дети с проблемами мягкого неба и нарушением развития речи имели врожденный порок сердца и схожие черты лица. Таким образом, он описал велокардиофациальный синдром, который в литературе упоминается как синдром Шпринцена [5]. А. Kinouchi (1976), А. Takao (1980) и Т. Shimizu (1984) в японской популяции описали этот же синдром как синдром множественных пороков развития, главными признаками которого являются врожденные пороки сердца и лицевые аномалии. Таким образом, еще до генетических исследований различные варианты синдрома делеции 22-й хромосомы были описаны в разных частях мира. Также в литературе можно встретить акроним «CATCH 22», предложенный D. Wilson в 1993 г., объединяющий основные признаки делеции хромосомы 22: CA — cardiac defects, T — thymic hypoplasia/aplasia, C — cleftpalate, H — hypocalcaemia, 22 — chromosome. Однако даже все эти признаки не объединяют всего многообразия симптомов, встречающихся при синдроме Ди Джорджи [6–10].

На сегодняшний день под классическим синдромом Ди Джорджи понимают первичное иммунодефицитное состояние, для которого характерны аплазия/гипоплазия тимуса и парашитовидных желез, врожденный порок сердца и лицевые мальформации. Около 90% пациентов имеют делецию центрального участка длинного плеча хромосомы 22 (22q11.2) [11]. Примечательно, что 17% пациентов с фенотипическими чертами синдрома Ди Джорджи не имеют делеции 22q11.2 [12].

По данным литературы, частота встречаемости делеции 22q11.2 варьирует от 1:3000 до 1:6000 [10, 11]. То есть в таком мегаполисе, как Москва (где детское население составляет около 3 млн), можно ожидать минимум 500 пациентов с данным синдромом. К сожалению, истинная выявляемость синдрома Ди Джорджи гораздо ниже ожидаемой.

Считается, что около 90% делеций 22q11.2 — это мутации, возникшие de novo, остальные 10% наследуются, причем по женской линии чаще, чем по мужской. Если в семье уже имеется ребенок с подтвержденной делецией, то вероятность последующей передачи составляет 50%.

Следствием делеции участка хромосомы 22 является локальная потеря генов, что влечет за собой дефект миграции клеток нейрального гребня и нарушение формирования фарингеальных дуг и III–IV глоточных карманов, из которых в норме на 6-й неделе внутриутробного развития формируются тимус и парашитовидные железы. Одновременно

формируются аномалии крупных сосудов, пороки сердца, черепно-лицевой дисморфизм. У большинства (у 90%) людей с делецией хромосомы 22 отсутствует около 3 млн парных оснований одной копии хромосомы 22 в каждой клетке. Этот участок обозначен как q11.2. Там содержится от 30 до 40 генов, но большинство еще подробно не описаны. В 8% случаев встречаются более короткие делеции, которые составляют 1,5–2 млн парных оснований. Активно изучаются так называемые гены-кандидаты: *TBX1*, *COMT*, *UFDIL*, *Crkol* и ряд других, наиболее часто «выпадающие» у пациентов с синдромом Ди Джорджи. В частности, ген *TBX1* обеспечивает синтез белка T-box-1, необходимый для нормального развития мышц и костей лица и шеи, формирования щитовидной и парашитовидной желез [13]. Установлено, что гетерозиготные мутации этого гена ассоциированы с нарушением формирования магистральных сосудов, а гомозиготные — с гипогнатией, низкопосаженными ушами, недоразвитием магистральных сосудов, тимуса, парашитовидных и слюнных желез [14]. Ген *UFDIL* участвует в формировании магистральных сосудов сердца, ген *Crkol* отвечает за формирование дуги аорты и специфических черт лица; потеря гена *COMT* приводит к проблемам в поведении и нарушениям в умственном развитии [15, 16].

Существует ряд наиболее часто встречающихся фенотипических признаков, свойственных больным с синдромом Ди Джорджи: готическое небо, расщелина верхнего неба, гипертелоризм, узкий разрез глаз, низкопосаженные и диспластичные уши, широкая переносица, небольшой рот [7].

Поражения сердца и/или магистральных сосудов имеют место у 80–90% больных. К наиболее часто встречающимся порокам при синдроме Ди Джорджи относятся тетрада Фалло, сочетания дефектов межжелудочковой перегородки и прерванной дуги аорты, межжелудочковой перегородки и атрезии легочной артерии, общий легочный ствол; реже встречаются дефект межпредсердной перегородки, транспозиция магистральных сосудов и др. Однако 20% больных детей не имеют пороков сердечно-сосудистой системы [17].

К другим часто встречающимся и характерным для данного синдрома признакам относятся гипокальциемия (вплоть до судорожного синдрома) и аномалии строения гортани: расщепление верхнего неба (10%) и вело-фарингеальная недостаточность (30%), которая проявляется стойкой гнусавостью и задержкой речевого развития (80%). Кроме того, отмечают полидактилию, отсутствие ногтей, удлиненные фаланги пальцев, кожные выросты (17–19%) [12]. В большинстве случаев (45–75%) для детей с синдромом Ди Джорджи характерна задержка физического развития. Нередка ассоциация с различными поведенческими дефектами: от синдрома дефицита внимания (25%) до шизофрении в подростковом или взрослом возрасте [18]. Описаны также

сопутствующие аномалии ЦНС: миеломенингоцеле, атрофия коры, гипоплазия мозжечка, судороги, глазная патология. Среди других пороков фигурируют пороки развития мочеполовой системы: гидронефроз, атрофия, рефлюкс (30–40%); пороки развития желудочно-кишечного тракта: атрезия ануса, анальные фистулы [12].

Главный признак, определяющий синдром Ди Джорджи, — гипоплазия или аплазия тимуса, характерными иммунологическими проявлениями которой являются значительное уменьшение количества циркулирующих Т-лимфоцитов и снижение их пролиферативной активности. При этом тимическая ткань может занимать эктопическое положение (язык, щитовидная железа, среднее ухо), но обеспечивать близкую к нормальному функцию [19]. Только у 0,5–1,0% детей наблюдается полное отсутствие Т-лимфоцитов и истинная аплазия тимуса. Около 10% детей с синдромом Ди Джорджи имеют резко сниженный уровень CD4+ (менее 500 в 1 мкл), 2,5% младенцев имеют CD4+ менее 200 в 1 мкл. При этом количество В-лимфоцитов может быть любым, а нарушения гуморального иммунитета могут варьировать от селективного дефицита IgA до агаммаглобулинемии; число NK-лимфоцитов обычно бывает нормальным [20]. Клинически для большинства больных с синдромом Ди Джорджи жизнеугрожающие оппортунистические инфекции не характерны, однако 7–10% пациентов в любом возрасте могут болеть тяжело. Примерно у 1/3–1/4 пациентов отмечаются рецидивирующие синуситы, средние отиты, бронхиты и пневмонии. Как и другие первичные иммунодефицитные состояния, синдром Ди Джорджи характеризуется склонностью к аутоиммунным и онкологическим заболеваниям. Среди наиболее частых отмечают различные цитопении (тромбоцитопения, нейтропения вплоть до агранулоцитоза), воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), ювенильный ревматоидный артрит, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит [10]. Характерен высокий риск развития В-клеточных лимфом [21].

С целью лучшего выявления синдрома Ди Джорджи Европейским обществом иммунодефицитов (ESID — European Society for Immunodeficiencies) были предложены достоверные, вероятные и возможные критерии диагностики [10, 16]. К достоверным критериям для установления диагноза синдрома Ди Джорджи относят снижение уровня CD3+ клеток менее 500 в 1 мкл и сочетание двух из трех признаков: конотрункальный порок сердца, гипокальциемия более 3 нед, требующая коррекции, и делеция хромосомы 22 — del22q11.2. Вероятные признаки синдрома Ди Джорджи — снижение уровня CD3+ клеток менее 1500 в 1 мкл и делеция хромосомы 22. К возможным

признакам синдрома Ди Джорджи относят снижение уровня CD3+ клеток менее 1500 в 1 мкл в сочетании с хотя бы одним из перечисленных признаков: порок сердца, гипокальциемия более 3 нед, требующая коррекции, дисморфические черты лица или анатомические нарушения верхнего неба.

Тактика лечения пациентов с синдромом Ди Джорджи определяется индивидуально с учетом особенностей клинических и иммунологических проявлений [6, 10, 22]. Для пациентов первых месяцев жизни на первый план выходит стабилизация сердечной деятельности и уровня кальция; для пациентов любого возраста с клиникой иммунодефицита актуальной становится заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами, профилактика пневмоцистной пневмонии, грибковых и других инфекционных заболеваний. Ряду пациентов требуется лечение сопутствующих отклонений (хирургическая коррекция при нарушении глотания, терапия гормоном роста, прием препаратов кальция и витамина D).

При глубокой лимфопении показана специфическая иммунотерапия: пересадка тимуса или культивирование и имплантирование постнатальной тимической ткани в четырехглавую мышцу бедра. При этом подбор по HLA-системе не обязателен, а функционально активные Т-лимфоциты появляются через 3–4 мес после трансплантации [23].

Прогноз при синдроме Ди Джорджи определяется наличием индивидуального симптомокомплекса у каждого конкретного пациента. Главным прогностическим фактором при синдроме Ди Джорджи является наличие врожденного порока сердца и объем необходимого оперативного вмешательства для коррекции. Так, среди пациентов с тяжелым сопутствующим пороком сердца уровень смертности в течение 1 мес жизни составляет 55%, в течение 6 мес жизни — 86% [7, 12]. На втором месте стоят аутоиммунные заболевания и тяжелые инфекционные осложнения, возникающие вследствие тяжелого иммунодефицитного состояния на протяжении всей жизни пациента. В школьном возрасте и старше немаловажным в определении жизненного прогноза для пациентов с синдромом Ди Джорджи является наличие психоэмоциональных нарушений [24].

Таким образом, приведенный клинический пример ребенка с подтвержденным синдромом Ди Джорджи наглядно демонстрирует трудность диагностики, необходимость тщательного иммунологического обследования детей с атипично тяжелым и затяжным течением респираторных заболеваний, стойкими изменениями в легких. Своевременно установленный диагноз и оптимальная лечебная тактика являются залогом стабилизации состояния таких пациентов и отсутствия прогрессирования поражения бронхолегочной системы и других органов-мишеней.

*(Конфликт интересов не представлен)*

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Розинова Н.Н., Мизерницкий Ю.Л.* Орфанные заболевания легких у детей. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2015; 240. (Rozinova N.N., Mizernitsky Yu.L. Orphan lung diseases in children. Moscow: ID «MEDPRAKTIKA-M», 2015; 240. (in Russ))
2. *Цыпленкова С.Э., Сорокина Е.В., Розинова Н.Н.* Поражение легких при иммунодефицитах. В кн.: Редкие заболевания легких у детей. Клинические наблюдения. Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. М: ООО «Оверлей» 2009; 135–147. (Tsyplenkova S.Eh., Sorokina E.V., Rozinova N.N. Lung damage in immunodeficiencies. In: Rare diseases of lungs at children. Clinical supervision. N.N. Rozinova, Yu.L. Mizernitsky. Moscow: ООО «Overlej» 2009; 135–147. (in Russ))
3. *Розинова Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. (ред.)* Хронические заболевания легких у детей. М: «Практика» 2011; 224. (Rozinova N.N., Mizernitsky Yu.L. (eds). Chronic lung disease in children. Moscow: «Praktika», 2011; 224. (in Russ))
4. *Фадеева М.А., Розинова Н.Н., Вельтищев Ю.Е.* Поражение легких при первичных иммунодефицитных состояниях. В кн.: Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. Под ред. Ю.Е. Вельтищева, С.Ю. Каганова, В. Таля. М: Медицина, 1986; 189–204. (Fadeeva M.A., Rozinova N.N., Vel'tishhev Yu.E. Lung in primary immunodeficiency. In: Congenital and hereditary diseases of lungs at children. Yu.E. Vel'tishhev, S.Yu. Kaganov, V. Tal' (eds). Moscow: Meditsina, 1986; 189–204. (in Russ))
5. *Butts S.C.* The facial phenotype of the velo-cardio-facial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 3: 343–350.
6. *Кондратенко И.В.* Первичные иммунодефициты. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2005; 189. (Kondratenko I.V. Primary immunodeficiencies. Moscow: ID «MEDPRAKTIKA-M» 2005; 189. (in Russ))
7. *Антоненко В.Г.* Фенотипические проявления при микроделеции 22q1.2, оценка диагностической значимости микроаномалий развития. Автореф. дисс. ... к.м.н. М, 2004; 26. (Antonenko V.G. The phenotypic manifestations of microdeletions 22q1.2, evaluation of diagnostic value of microanomalies. Avtoref. diss. ... k.m.n. Moscow, 2004; 26. (in Russ))
8. *Котлукова Н.П., Левченко Е.Г., Антоненко В.Г. и др.* САТСН 22 как этиологический фактор врожденных пороков сердца. *Мед генетика* 2004; 3: 1: 2–7. (Kotlukova N.P., Levchenko E.G., Antonenko V.G. et al. SATSN 22 as an etiological factor for congenital heart defects. *Med genetika* 2004; 3: 1: 2–7. (in Russ))
9. *McDonald-McGinn D.M., Sullivan K.E.* Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90: 1: 1–18.
10. *Швец О.В., Продеус А.П., Щербина А.Ю.* Синдром делеции del22q11.2 (Синдром Ди Джорджи): клинические и иммунологические аспекты патологии. *Рос иммунол журнал* 2011; 5: 14: 2: 101–111. (Shvets O.V., Prodeus A.P., Shcherbina A.Yu. Del22q11.2 deletion syndrome (Syndrome DiGeorge): Clinical and immunological aspects of the disease. *Ros immunol zhurnal* 2011; 5: 14: 2: 101–111. (in Russ))
11. *Kobrinski L., Sullivan K.E.* Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007; 370: 1443–1452.
12. *Ryan A., Goodship J., Wilson D. et al.* Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997; 34: 798–804.
13. *Zhang Z., Cerrato F., Xu H. et al.* Tbx1 expression in pharyngeal epithelia is necessary for pharyngeal arch artery development. *Development* 2005; 132: 5307–5315.
14. *Nowotshin S., Liao J., Cage P. et al.* Tbx1 affects asymmetric cardiac morphogenesis by regulating Pitx2 in the secondary heart field. *Development* 2006; 133: 1565–1573.
15. *Wadey R., McKie D.* Mutations of UFD1L are not responsible for the majority of cases of DiGeorge Syndrome. *Amer J Hum Genet* 1999; 65: 247–249.
16. *Driscoll D., Sullivan K.* DiGeorge Syndrome: A Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome. In: *Primary Immunodeficiency Diseases*. H.D. Ochs (ed.). Third Edition, 2013; 485–495.
17. *McDonald-McGinn D. M., Kirschner R.E., Goldmuntz E., Sullivan K., Eicher P., Gerdes M. et al.* The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns* 1999; 10: 11–24.
18. *Bassett A.S., Marshall C.R., Lionel A.C. et al.* Copy number variations and risk for schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 4045–4053.
19. *Bale P., Sotelo-Avila C.* Maldevelopment of the thymus: 34 necropsy and 10 surgical cases, including 7 thymuses medial to the mandible. *Pediatr Pathol* 1993; 13: 181–190.
20. *Jawad A., McDonald-McGinn D., Zackai E., Sullivan K.* Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2001; 139: 715–723.
21. *McDonald-McGinn D., Reilly A., Wallgren-Pettersson C.* Malignancy in Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial syndrome). *Amer J Med Genet* 2006; 140A: 906–909.
22. *Ярцев М.Н., Снегова Н.Ф., Чувиров Д.Г., Яковлева К.П.* Фармакотерапия первичных иммунодефицитов. В кн.: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Под ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. М., 1998; 7: 258–290. (Yartsev M.N., Snegova N.F., Chuvirov D.G., Yakovleva K.P. Pharmacotherapy of primary immunodeficiencies. In: The guide to a pharmacotherapy in pediatrics and children's surgery. A.D. Tsaregorodtsev, V.A. Tabolin (eds). Moscow, 1998; 7: 258–290. (in Russ))
23. *Markert M., Sarzotti M., Ozaki D. et al.* Thymus transplantation in complete DiGeorge syndrome: immunologic and safety evaluations in 12 patients. *Blood* 2003; 102: 1121–1130.
24. *Klaassen P., Duijff S., Swanenburg de Veye H. et al.* Behavior in preschool children with the 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 1: 94–101.

Поступила 14.06.2016

Received on 2016.06.14

## Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни

Н.А. Иванова

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

## Recurrent bronchial obstruction and asthma in children during the first five years of life

N.A. Ivanova

Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

Высокая частота рецидивирующей обструкции бронхов у детей раннего и дошкольного возраста обусловлена как морфофункциональными особенностями респираторного тракта у детей данной возрастной группы, так и высокой частотой острых респираторных инфекций. Диагностика бронхиальной астмы у детей до пяти лет представляет объективные трудности. Не у всех детей с рецидивирующей вирусиндуцированной обструкцией развивается в дальнейшем бронхиальная астма. Тем не менее использование анализа семейного и личного аллергологического анамнеза, особенностей клинических проявлений заболевания, ответа на противовоспалительную терапию (при наличии показаний) позволяет установить диагноз бронхиальной астмы в любом возрасте и назначить базисную терапию в соответствии со степенью тяжести заболевания.

**Ключевые слова:** дети до пяти лет, рецидивирующая обструкция бронхов, бронхиальная астма.

**Для цитирования:** Иванова Н.А. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61: 5: 64–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-64-69

The high rate of recurrent bronchial obstruction in toddlers and preschoolers is due to both the morphofunctional characteristics of the respiratory tract in these age groups and the high incidence of acute respiratory infections. The diagnosis of asthma presents objective difficulties in children aged less than 5 years. Not all children with recurrent virus-induced obstruction can further develop asthma. Nevertheless, an analysis of a family and personal history of allergy, the clinical manifestations of the disease, and a response to anti-inflammatory therapy, if indicated, can diagnose asthma at any age and use basic therapy in relation to the severity of the disease.

**Keywords:** children less than 5 years of age, recurrent bronchial obstruction, asthma.

**For citation:** Ivanova N.A. Recurrent bronchial obstruction and asthma in children during the first five years of life. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2016; 61: 5: 64–69 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-64-69

В последнее десятилетие опубликованы результаты многочисленных исследований, в которых обсуждаются вопросы диагностики бронхиальной астмы у детей до 5 лет с рецидивирующей обструкцией бронхов, возникающей на фоне вирусной респираторной инфекции. Интерес к этому вопросу вызван прежде всего тем, что при высокой распространенности рецидивирующей обструкции бронхов у детей данной возрастной группы [1] формирование бронхиальной астмы в более старшем возрасте происходит не у всех пациентов [2, 3]. Тем не менее диагноз бронхиальной астмы может и должен быть установлен в любом, даже раннем возрасте, если у врача имеются клинико-анамнестические и лабораторные признаки, подтверждающие диагноз.

### Определение, этиология и патогенез вирусиндуцированной обструкции бронхов у детей дошкольного возраста

В англоязычной литературе для обозначения состояния затрудненного дыхания у детей используется термин «wheezing» — свистящее дыхание. Поскольку

данный термин часто трактуется неоднозначно, в ERS TASK FORCE [4] и в работе А. Вуш и соавт. [5] даны следующие характеристики «wheezing»: wheeze (свист) — высокочастотный звук, слышимый на выдохе (иногда и на вдохе), в ряде случаев с участием вспомогательной дыхательной мускулатуры, который является результатом сужения бронхов (intra-thoracic airways). Подтвержденное врачом свистящее дыхание доказывает наличие обструкции нижних дыхательных путей [6]. Данные определения вполне соответствуют терминам «обструкция бронхов» и «бронхообструктивный синдром», используемым в отечественной педиатрии.

Бронхообструктивный синдром (или синдром бронхиальной обструкции) — симптомокомплекс, связанный с нарушением проходимости бронхов функционального или органического происхождения. Не являясь самостоятельной нозологической формой, бронхообструктивный синдром может сопутствовать многим патологическим состояниям [7].

Основные компоненты обструкции при инфекционной этиологии бронхообструктивного синдрома — отек слизистой оболочки бронхов, воспалительная инфильтрация, гиперсекреция слизи, дистония бронхов. Спазм гладкой мускулатуры бронхов выражен в меньшей степени, чем при обострении

© Иванова Н.А., 2016

Адрес для корреспонденции: Иванова Наталья Александровна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней ВМА им. С.М. Кирова 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

атопической бронхиальной астмы. Значимость каждого компонента у конкретного больного ребенка зависит от этиологии заболевания и индивидуальных особенностей реактивности.

Обратимая обструкция бронхов — определяющий клинико-функциональный признак бронхиальной астмы у детей. Функциональные (обратимые) механизмы обструкции возникают при остром простом и обструктивном инфекционном бронхите, однако клиническую значимость выраженность обструкции бронхов приобретает при обструктивном бронхите, когда степень затруднения прохождения воздуха на выдохе приводит к появлению свистящих хрипов, участию вспомогательной мускулатуры и угрозе развития дыхательной недостаточности.

Для большинства пациентов раннего и дошкольного возраста основным провоцирующим фактором возникновения бронхообструктивного синдрома являются вирусные инфекции, реже — вирусно-бактериальные ассоциации. Основными возбудителями вирусных респираторных инфекций, для которых характерно возникновение данного синдрома, считаются: риновирусы (RV) С- и D-серотипов, аденовирус (AdV), человеческий метапневмовирус (HMPV), коронавирусы (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43), бокавирус (HbOV), вирус парагриппа (hPIV). Респираторно-синтициальный вирус (RSV) играет большую роль в возникновении острого бронхита у детей первых месяцев жизни. У детей старше 3 лет в 10–40% случаев острый обструктивный бронхит вызван *Mycoplasma pneumoniae*, а в 27–58% — *Chlamydia pneumoniae* [7, 8]

### **Современные представления о вариантах рецидивирующей обструкции бронхов у детей до 5 лет**

В последней редакции Global Strategy for Asthma Management and prevention Reviset 2014 г. [1] и в руководстве для врачей по лечению и профилактике бронхиальной астмы у детей до 5 лет [9] впервые за всю историю публикаций этого документа уделено большое внимание классификации и прогнозу рецидивирующей обструкции бронхов у детей этой возрастной группы, диагностике и особенностям терапии бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Предшествующие данному документу классификации паттернов (фенотипов, вариантов) рецидивирующей обструкции бронхов были основаны на ретроспективном анализе исходов заболевания [10] и представляют безусловный интерес для оценки факторов риска формирования бронхиальной астмы. Однако перед лечащим врачом стоит трудноразрешимая задача определения диагноза и тактики ведения каждого конкретного пациента до того, как он перейдет в более старшую возрастную группу. В настоящее время рекомендовано разделение пациентов с рецидивирующей обструкцией бронхов на две группы:

эпизодическая вирусиндуцированная обструкция бронхов и мультитриггерная обструкция [1].

При использовании данной классификации следует иметь в виду, что представленные варианты рецидивирующей обструкции бронхов у детей раннего возраста не являются окончательным диагнозом, а позволяют только определить терапевтическую тактику у конкретного больного ребенка в определенном возрасте. Взаимодействие наследственных факторов и факторов внешней среды может влиять на частоту и тяжесть эпизодов обструкции, и со временем ребенок с эпизодической вирусиндуцированной обструкцией может перейти в группу мультитриггерной обструкции и наоборот. Например, из 109 детей с рецидивирующей обструкцией, которые наблюдались в течение года, только 46% не изменили принадлежность к исходно определенной группе; 32% перешли в процессе наблюдения из группы эпизодической в группу мультитриггерной обструкции, а 31% детей с мультитриггерной обструкцией через год наблюдения были расценены врачами как пациенты с эпизодической вирусиндуцированной обструкцией [11].

Целью исследования L. Kappelle и P. Brand (2012 г.) [12] было определение частоты формирования бронхиальной астмы у детей с вирусиндуцированной обструкцией бронхов, возникающей в возрасте до 4 лет. До включения в исследование пациенты перенесли от 3 до 8 эпизодов вирусиндуцированной обструкции. Наблюдение за детьми продолжали до возраста 5–10 лет. К концу наблюдения у 66,7% был установлен диагноз бронхиальной астмы, а у 33,3% пациентов симптомы обструкции отсутствовали. То есть при возникновении частых, тяжелых эпизодов вирусиндуцированной обструкции имеется высокий риск формирования бронхиальной астмы.

### **Эпизодическая вирусиндуцированная обструкция**

Отнесение ребенка к группе эпизодической вирусиндуцированной обструкции возможно при соблюдении следующих условий:

- клинические проявления обструкции бронхов возникают только на фоне острого респираторного заболевания;
- между эпизодами респираторной инфекции нет клинических признаков неспецифической гиперреактивности бронхов (возникновения свистящего дыхания и спастического кашля при физической нагрузке, резких запахах, плаче, смехе);
- эпизоды не частые (2–3 в год), длительность заболевания не более 10 дней;
- купирование каждого обострения не требует использования ингаляционных глюкокортикостероидов;
- семейный анамнез не отягощен по аллергическим заболеваниям;
- у ребенка нет клинико-анамнестических признаков аллергического ринита и атопического дерматита.

Морфофункциональные особенности дыхательной системы, предрасполагающие к возникновению обструкции, имеются у всех детей раннего возраста. Гиперплазия железистой ткани, гиперсекреция слизи, относительно толстая, рыхлая, гиперреактивная слизистая оболочка бронхов и относительная узость дыхательных путей объясняют более частое, чем у детей старшего возраста и взрослых пациентов, возникновение обструкции на фоне вирусной инфекции. Тем не менее эпизодическая вирусиндуцированная обструкция развивается примерно у 1/3 детей раннего возраста при сходной этиологии острых респираторных инфекций. Эти пациенты, вероятно, имеют либо предрасположение к формированию бронхиальной астмы, либо другие индивидуальные особенности реактивности (экссудативно-катаральный и лимфатический типы конституции, клинические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани) [13]. Возможны варианты сочетания индивидуальных особенностей реактивности у ребенка раннего возраста с бронхообструктивным синдромом.

Курение матери во время беременности, кормление грудью, пассивное курение в раннем детстве являются доказанным фактором риска возникновения обструкции бронхов при любых триггерных факторах. Под влиянием табачного дыма происходит деструкция эпителия бронхов, гипертрофия бронхиальных слизистых желез, нарушается мукоцилиарный клиренс, что предрасполагает к возникновению обструкции при вирусной респираторной инфекции [14].

**Терапия пациентов с эпизодической вирусиндуцированной обструкцией** должна быть комплексной с учетом всех факторов риска возникновения обострений заболевания. Необходимо исключение пассивного курения, более позднее начало посещения детского дошкольного учреждения, коррекция возможных дефицитных состояний, вакцинация по календарю прививок или по индивидуальному плану, иммуномодуляция с использованием безопасных препаратов с доказанным механизмом действия с целью снижения частоты респираторных инфекций.

Препаратами выбора при обострении эпизодической вирусиндуцированной обструкции являются короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты. Вопреки распространенному мнению о низкой чувствительности детей раннего возраста к этим препаратам, доказано, что у младенцев с рождения имеются функционирующие  $\beta_2$ -адренорецепторы и их стимуляция приводит к такому же клиническому эффекту, как и у детей более старшего возраста. Однако у некоторых младенцев (возможно, с дистонией бронхов или при необратимой обструкции) на препараты этой группы возникает парадоксальный терапевтический эффект [15]. Назначение короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов *per os* не рекомендуется из-за медленного начала действия и более выраженных, чем при ингаляционном введении, системных нежелательных эффектов [16].

При выраженных симптомах бронхообструктивного синдрома показано назначение ингаляционных глюкокортикостероидов до купирования обструкции. Длительное применение ингаляционных глюкокортикостероидов детям с эпизодической вирусиндуцированной обструкцией не показано, поскольку не снижает частоту обострений и не предотвращает формирование бронхиальной астмы в школьном возрасте [17, 18].

У большинства детей с эпизодическим бронхообструктивным синдромом частота эпизодов снижается и полностью исчезает к 4–6 годам, но у ряда больных прослеживается возникновение обструкции бронхов только при вирусной инфекции и в школьном возрасте. Как указывалось ранее, у части пациентов формируется мультитриггерная обструкция и с возрастом развивается сенсibilизация к аэроаллергенам [19].

### **Мультитриггерная обструкция и диагностика бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с рецидивирующей обструкцией бронхов**

При мультитриггерной обструкции основным провоцирующим фактором бронхообструктивного синдрома также является острая респираторная инфекция, но, в отличие от эпизодической вирусиндуцированной обструкции, у детей этой группы имеются признаки неспецифической гиперреактивности бронхов: возникновение свистящего дыхания и спастического кашля при физической нагрузке, резких запахах, плаче, смехе, резкой смене температуры воздуха. Эпизоды обструкции более частые и тяжелые. Частота и тяжесть бронхообструктивного синдрома — это определяющий фактор риска формирования бронхиальной астмы в более старшем возрасте [20].

Если у ребенка семейный анамнез не отягощен по бронхиальной астме и другим аллергическим заболеваниям, у него нет клинико-анамнестических признаков аллергического ринита и атопического дерматита, не подтверждена сенсibilизация к экзогенным аллергенам, то можно предположить, что данные клинические проявления соответствуют вирусиндуцированному фенотипу бронхиальной астмы. При мультитриггерной обструкции интермиттирующие и длительные курсы ингаляционных глюкокортикостероидов более эффективны, чем при эпизодической обструкции [21], хотя эффект менее выражен, чем при лечении атопической бронхиальной астмы у детей школьного возраста [22]. Использование ингаляционных глюкокортикостероидов при мультитриггерной обструкции привело к снижению частоты обострений на 50% [23].

Одним из главных анамнестических признаков, подтверждающих правомочность диагноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста с мультитриггерной рецидивирующей обструкцией бронхов,

является отягощенный семейный анамнез по бронхиальной астме и другим аллергическим заболеваниям. Однако не следует забывать, что 15–20% детей с бронхиальной астмой могут быть первыми аллергиками в семье, т.е. отсутствие семейной отягощенности не отвергает диагноз аллергического заболевания у ребенка.

Ранний детский возраст не является противопоказанием для проведения аллергологического обследования. Выявление у пациентов специфических IgE к экзогенным неинфекционным аллергенам и/или положительных кожных тестов подтверждает аллергическую этиологию бронхиальной астмы. Подтверждение сенсибилизации в раннем детстве является доказанным фактором риска прогрессирования заболевания и снижения показателей функции внешнего дыхания (чаще у мальчиков) в возрасте от 3 до 11 лет [24].

Атопический дерматит и аллергический ринит являются коморбидными заболеваниями при бронхиальной астме и, как правило, предшествуют клинической манифестации аллергического поражения нижних дыхательных путей. Первые симптомы аллергического ринита могут наблюдаться у 2–3-летних детей и даже у детей первого года жизни [25]. В то время как проявления атопического дерматита достаточно манифестны, дифференциальная диагностика инфекционного и аллергического ринита у детей первых лет жизни только на основании клинических симптомов представляется не менее сложной, чем дифференциальная диагностика инфекционной и аллергической этиологии рецидивирующей обструкции. Основным методом подтверждения аллергической этиологии аллергического ринита является аллергологическое обследование и определение количества эозинофилов в клиническом анализе крови [26]. Существенную помощь в проведении дифференциальной диагностики инфекционного и аллергического воспаления слизистой оболочки полости носа может оказать цитоморфологическое исследование мазков со слизистой оболочки полости носа [27]. Появление эозинофилов в риноцитограмме не обязательно сопровождается повышением количества эозинофилов в крови. Следует подчеркнуть, что это неинвазивное исследование необходимо проводить повторно в разные периоды заболевания, поскольку присоединение инфекционного воспаления меняет цитологическую картину у ребенка с аллергическим ринитом.

Постановка окончательного диагноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста с рецидивирующей обструкцией бронхов на фоне острой респираторной инфекции является трудной задачей. Если у лечащего врача существует предположение о наличии бронхиальной астмы у ребенка, но нет убедительных клинико-анамнестических и лабораторных признаков, подтверждающих диагноз,

то целесообразно назначение трехмесячного курса ингаляционных глюкокортикостероидов в низких дозах. Необходимо мониторировать состояние пациента на фоне пробного курса лечения. Улучшение состояния во время проведения терапии и ухудшение после ее отмены являются признаком, подтверждающим диагноз бронхиальной астмы у ребенка моложе 5 лет [1]. При установленном диагнозе базисная терапия назначается в соответствии со степенью тяжести заболевания.

В соответствии с рекомендациями GINA ингаляционные глюкокортикостероиды — наиболее эффективные средства для детей с бронхиальной астмой в любом возрасте (уровень доказательности А). Их использование обеспечивает контроль над заболеванием, снижает риск обострений бронхиальной астмы (уровень доказательности А), назначение этих препаратов не следует откладывать, если к этому есть показания [28]. Основная причина летальных исходов при обострении бронхиальной астмы — отсутствие, недостаточность или позднее применение ингаляционных глюкокортикостероидов [1]. Результаты систематического обзора с метаанализом показали, что указанные препараты превосходят монтелукаст в предупреждении тяжелых обострений бронхиальной астмы (требующих назначения системных глюкокортикостероидов) и в улучшении показателей функции легких [29].

У пациентов до 5 лет с любым фенотипом бронхиальной астмы вирусная инфекция остается значимым триггером обострения заболевания. В зарубежных и отечественных руководствах подчеркивается, что при первых клинических проявлениях респираторной вирусной инфекции необходимо возобновление терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (если на данный момент ребенок их не получает) или увеличение дозы в 1,5–2 раза и кратности введения препаратов. В раннем возрасте используют ингаляции будесонида через небулайзер. Терапию ингаляционными глюкокортикостероидами следует начинать максимально рано, не дожидаясь появления свистящих хрипов и продолжить до достижения контроля заболевания [30].

Одним из наиболее изученных ингаляционных глюкокортикостероидов, применяемых для терапии бронхиальной астмы в педиатрии, является будесонид в форме микронизированной суспензии (Пульмикорт® суспензия). Микронизация кристаллов будесонида (т.е. дополнительное измельчение до размера 2–3 мкм) обеспечивает оптимальное распределение препарата в дыхательных путях [31].

Анализ историй болезни 10896 детей с бронхиальной астмой в возрасте до 8 лет (из них 6918 детей 4 лет и менее) показал, что применение будесонида через небулайзер (Пульмикорт® суспензии) в течение 12 мес после обострения заболевания значительно снижает риск повторных обострений астмы

по сравнению с использованием других схем терапии [32]. Включение небулизированного будесонида в терапию обострений бронхиальной астмы значительно улучшает функцию легких [33], а также способствует уменьшению сроков госпитализации при тяжелом обострении [34].

Будесонид характеризуется коротким периодом полувыведения, высоким системным клиренсом [35] и низкими показателями объема распределения [36], что обеспечивает благоприятный профиль безопасности. Способность будесонида конъюгировать с длинноцепочечными жирными кислотами и создавать депо препарата в клетках легочного эпителия увеличивает время пребывания препарата в дыхательных путях и обеспечивает продолжительное действие [37, 38], что позволяет назначать препарат Пульмикорт® суспензия 1 раз в сутки (в тех случаях, когда суточная доза не превышает 1 мг).

В ходе многочисленных исследований был подтвержден благоприятный профиль безопасности ингаляционного будесонида. В исследовании L. Agertoft убедительно показано, что длительное применение будесонида (средняя продолжительность терапии составляла 9,2 года) не влияет на конечные показатели роста детей, страдающих бронхиальной астмой [39]. При изучении эффективности и безопасности применения ингаляционного будесонида у детей в возрасте от 6 мес до 8 лет ( $n=359$ ) в качестве базисной терапии бронхиальной астмы на протяжении 12 нед по сравнению с плацебо было отмечено, что частота

нежелательных явлений в основной группе детей была сопоставима с таковой в группе плацебо [40].

Отсутствие эффекта от бронхоспазмолитической и противовоспалительной терапии бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы служит основанием для дополнительного обследования ребенка с целью выявления альтернативных причин обструкции [1].

### Заключение

Таким образом, в повседневной практической деятельности педиатр должен иметь в виду, что у каждого ребенка с эпизодами обструкции бронхов в раннем возрасте есть угроза формирования бронхиальной астмы, но не у всех детей с эпизодами обструкции бронхов в дальнейшем развивается бронхиальная астма.

Рецидивирующая обструкция бронхов при острых респираторных инфекциях у детей раннего возраста гетерогенна и возникает как у детей, формирующих или сформировавших бронхиальную астму, так и у детей, имеющих индивидуальные особенности реактивности. Необходимо диспансерное наблюдение за детьми с рецидивирующей обструкцией, поскольку только динамическое наблюдение в большинстве случаев позволяет отвергнуть или диагностировать бронхиальную астму у детей раннего возраста. Диагноз бронхиальной астмы может быть установлен в любом возрасте и ребенок должен получать базисную терапию в соответствии со степенью тяжести заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Global Strategy for Asthma Management and prevention. Reviset 2014; 84–103: <http://www.ginasthma.org>
2. Savenije O.E., Kerkhof M., Koppelman G.H. et al. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 325–331.
3. Pescatore A.M., Dogaru C.M., Duembgen L. et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 111–118.
4. Brand P.L.P., Baraldi E., Bisgaard H. et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096–1110.
5. Bush A., Griggpro J., Saglani S. Managing wheeze in preschool children. *BMJ* 2014; 348: 1–7.
6. Cane R.S., Ranganathan S.C., McKenzie S.A. What do parents of wheezy children understand by «wheeze»? *Arch Dis Child* 2000; 82: 327–332.
7. Желенина Л.А., Акимова С.Л., Галустьян А.Н., Пшеничная К.И. Острая и хроническая обструктивная патология у детей. ЦМТ СПбГПМУ, 2015; 34. (Zhelenina L.A., Akimova S.L., Galustyan A.N., Pshenichnaya K.I. Acute and chronic obstructive pathology at children. St. Petersburg, 2015; 34. (in Russ))
8. Papadopoulos N.G., Kalobatsou A. Respiratory viruses in childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 91–95.
9. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for Children 5 Years and Younger), a Guide for Health Care Professionals, 2015; [www.ginasthma.jrg](http://www.ginasthma.jrg)
10. Savenije O.E., Granell R., Caudri D. et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 6: 1505–1512.
11. Schultz A., Devadason S.G., Savenije O.E. et al. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* 2010; 99:56–60.
12. Kappelle L., Brand P.L. Severe episodic viral wheeze in preschool children: High risk of asthma at age 5–10 years. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 947–954.
13. Бугримо Д. Ю., Анохина В.В., Муравицкая М.Н. Особенности течения острых респираторных вирусных заболеваний у детей с фенотипическими признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Вестн новых мед технол* 2011; 18: 2: 225–226. (Bugrimo D.Yu., Anokhina V.V., Muravitskaya M.N. Features of a current of acute respiratory viral diseases at children with phenotypical symptoms of an undifferentiated dysplasia of connecting fabric. *Vestn novykh med tekhnol* 2011; 18: 2: 225–226. (in Russ))
14. Woodcock A., Lowe L.A., Murray C.S. et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 4: 433–439.
15. Hofhuis W., van der Wiel E.C., Tiddens H. et al. Bronchodilation in infants with malacia or recurrent wheeze. *Arch Dis Child* 2003; 88: 246–249.

16. Browne G.J., Penna A.S., Phung X., Soo M. Randomised trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children. *Lancet* 1997; 349: 301–305.
17. Bisgaard H., Hermansen M.N., Loland L. et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 1998–2005.
18. Murray C.S., Woodcock A., Langley S.J. et al. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006; 368: 754–762.
19. Doull I.J. M., Lampe F.C., Smith S. et al. Effect of inhaled corticosteroids on episodes of wheezing associated with viral infection in school age children: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 1997; 315: 858–862.
20. Brand P.L., Caudri D., Eber E. et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014; 43: 1172–1177.
21. Kaditis A.G., Winnie G., Syrogiannopoulos G.A. Antiinflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 407–420.
22. Guilbert T.W., Morgan W.J., Zeiger R.S. et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985–1997.
23. de Blic J., Delacourt C., Le Bourgeois M. et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 14–20.
24. Belgrave D.C., Buchan I., Bishop C. et al. Trajectories of lung function during childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1101–1109.
25. Herr M., Clsrisse B., Nikasinovic L. et al. Das allergic rhinitis exist in infancy? Findings from the PARIS birth cohort. *J Allergy Euro J Allergy Clin Immunol* 2011; 66: 2: 214–221.
26. Педиатрия. Национальное руководство в 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 2: 24–34. (Pediatrics. A national management. Moscow: GEOTAR-media, 2009; 2: 24–34. (in Russ))
27. Иванова Н.А., Терентьева Ж.Н., Ченоусова Е.А. Возможности улучшения диагностики аллергического ринита у детей дошкольного возраста. *CONSILIUM MEDICUM Педиатрия* 2014; 1: 31–34. (Ivanova N.A., Terentyeva Zh.N., Chenousova E.A. Possibilities of improvement of diagnosis of allergic rhinitis at children of preschool age. *CONSILIUM MEDICUM PEDIATRIYA* 2014; 1: 31–34. (in Russ))
28. Ducharme F.M., Sharon S.D., Radhakrishnan D. et al. Diagnosis and management of asthma in preschools: A Canadian Thoracic Society position paper. *Can Respir J* 2015; 22: 3:135–144.
29. Castro-Rodriguez J.A., Rodrigo G.J. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Arch Dis Child* 2010; 95: 5: 365–370.
30. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд., пераб. и доп. Москва: Оригинал-макет, 2012; 122. (The national program «Bronchial asthma at children. Strategy of treatment and prophylaxis». 4th edition. Moscow: Original-maket, 2012; 122. (in Russ))
31. Архипов В.В., Прозорова В.К., Архипова Д. Е. и др. Сравнительная эффективность ингаляционных ГКС. Эффективная фармакотерапия 2013; 21: 32–39. (Arkhipov V.V., Prozorova V.K., Arkhipova D.E. et al. Comparative efficiency of inhalation GKS. *Эффективная фармакотерапия* of 2013; 21: 32–39. (in Russ))
32. Camargo C.A. Association between common asthma therapies and recurrent asthma exacerbations in children enrolled in a state Medicaid plan. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 10: 1054–1061.
33. Chen A.H., Zeng G.Q., Chen R.C. et al. Effects of nebulized high-dose budesonide on moderate-to-severe acute exacerbation of asthma in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respirology* 2013; 18: Suppl 3: 47–52.
34. Matthews E.E. Nebulized budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma *Acta Paediatr* 1999; 88: 8: 841–843.
35. Derendorf H., Nave R., Drollmann A. et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma *Eur Respir J* 2006; 28: 5: 1042–1050.
36. Kelly H.W. Pharmaceutical characteristics that influence the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 4: 326–334.
37. Miller-Larsson A. Prolonged Airway Activity and Improved Selectivity of Budesonide Possibly Due to Esterification. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 4: Pt 1: 1455–1461.
38. Инструкция по медицинскому применению препарата Пульмикорт суспензия для ингаляций дозированная, 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл ПН 13826/01 от 20.10.2011 с учетом изменений 1,2 от 02.03.2015; [www.medi.ru/doc/0919.htm](http://www.medi.ru/doc/0919.htm). (The instruction for medical application of Pulmikort suspension for inhalations 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml 13826/01 of 20.10.2011 taking into account changes 1,2 of 02.03.2015; [www.medi.ru/doc/0919.htm](http://www.medi.ru/doc/0919.htm). (in Russ))
39. Agertoft L. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 15: 1064–1069.
40. Kemp J.P. Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 3: 231–239.

Поступила 21.08.2016

Received on 2016.08.21

## Изменение деформации миокарда как ранний маркер миокардиальной дисфункции при гипертрофической кардиомиопатии у детей

Н.Ю. Черных, О.С. Грознова, М.И. Довгань, В.А. Подольский

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

## A change in myocardial deformity as an early marker for myocardial dysfunction in children with hypertrophic cardiomyopathy

N. Yu. Chernykh, O.S. Groznova, M.I. Dovgan, V.A. Podolsky

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, Russia

Приведена методика обследования больных с гипертрофической кардиомиопатией, основанная на исследовании радиальной по сегментарной деформации миокарда в сопоставлении данных с толщиной миокардиального сегмента с целью определения критической толщины миокарда, при которой впервые в сегменте возникает систолическая миокардиальная дисфункция. Данный метод может быть применен для определения показаний к началу терапии у асимптоматичных больных с гипертрофической кардиомиопатией.

**Ключевые слова:** дети, гипертрофическая кардиомиопатия, радиальная деформация, эхокардиография, диагностика, лечение.

**Для цитирования:** Черных Н.Ю., Грознова О.С., Довгань М.И., Подольский В.А. Изменение деформации миокарда как ранний маркер миокардиальной дисфункции при гипертрофической кардиомиопатии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 70–74. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–70–74

The paper describes a procedure for examining patients with hypertrophic cardiomyopathy, which is based on the study of myocardial segmental radial deformity in relation to the thickness of the myocardial segment in order to determine the critical myocardial thickness, in which systolic myocardial dysfunction occurs first in the segment. This procedure may be used to identify indications at the beginning of therapy in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy.

**Keywords:** children, hypertrophic cardiomyopathy, radial deformity, echocardiography, diagnosis, treatment.

**For citation:** Chernykh N. Yu., Groznova O. S., Dovgan M. I., Podolsky V. A. A change in myocardial deformity as an early marker for myocardial dysfunction in children with hypertrophic cardiomyopathy. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2016; 61: 5: 70–74 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–70–74

Гипертрофическая кардиомиопатия — второе по распространенности заболевание миокарда у детей [1]. Она относится к первичным генетически обусловленным заболеваниям и является наиболее часто встречающейся кардиомиопатией. В последнее десятилетие был отмечен значимый рост числа зарегистрированных случаев заболевания, что, вероятно, связано с усовершенствованием диагностической техники, методик обследования, а также с более массовым молекулярно-генетическим обследованием членов семей, в которых есть больные гипертрофической кардиомиопатией.

У детей распространенность гипертрофической кардиомиопатии составляет 3–5:1 000 000. У 25–58% родственников первой степени родства выявляются эхокардиографические признаки этого заболевания. Ежегодная смертность от данной патологии,

по мнению разных авторов, составляет 3–8% [2, 3].

Для выявления гипертрофии миокарда наиболее доступным и информативным методом обследования является эхокардиография (ЭхоКГ). Однако проведение рутинного скринингового ЭхоКГ-исследования у больных с гипертрофией миокарда позволяет нам судить только о толщине миокарда межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, а также о глобальной миокардиальной дисфункции всего левого желудочка (фракция выброса левого желудочка) и глобальной диастолической функции левого желудочка (по анализу трансмитрального кровотока).

В настоящее время, согласно рекомендациям ESC Guidelines [4], лечение гипертрофической кардиомиопатии является исключительно симптоматическим, т.е. лечению подлежат только больные, имеющие либо обструкцию выводящего тракта левого желудочка более 30 мм рт.ст., либо глобальную систолическую дисфункцию с фракцией выброса менее 50%, либо ишемию миокарда, либо показания для антиаритмической терапии. Больные с гипертрофией миокарда без обструкции, без ишемии, без глобальной систолической дисфункции и без жизнеугрожающих аритмий лечению не подлежат, а таких

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Черных Надежда Юрьевна — аспирантка РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., вед. н.с. отдела детской кардиологии и аритмологии НИКИ педиатрии

Довгань Михаил Иванович — врач отделения лучевой диагностики 125412 Москва, ул. Талдомская д. 2

Подольский Владислав Александрович — студент Московского технологического университета

больных, особенно при раннем выявлении гипертрофической кардиомиопатии в семьях с генетически установленным диагнозом, достаточно много.

Между тем симптоматическое лечение не является оптимальным для больного. Необходимо не допускать у него прогрессирования нарушений и не «идти на поводу у симптомов», т.е. стремиться к вторичной профилактике заболеваний. Для этого требуется выявить наиболее ранние маркеры дисфункции миокарда, что будет способствовать определению показаний к раннему началу лечения.

Прежде чем стать глобальной (отразиться на фракции выброса левого желудочка), систолическая миокардиальная дисфункция при гипертрофической кардиомиопатии сначала возникает в отдельных сегментах левого желудочка (левый желудочек делится на 16, 17 или 18 сегментов в зависимости от методики деления). Причиной возникновения сегментарной дисфункции является такое утолщение миокарда в конкретном сегменте, при котором уже не хватает резерва емкости ветвей коронарных артерий для обеспечения адекватного кровотока в сегменте — возникают очаги локальной ишемии миокарда, снижающие его функциональные возможности. И только когда в патологический процесс вовлекается большинство сегментов левого желудочка, диагностируется глобальная миокардиальная дисфункция (снижение фракции выброса).

Альтернативные методы выявления регионарной ишемии миокарда (коронарография, магнитно-резонансная томография, ЭКГ-картирование) либо инвазивные и дорогостоящие, либо недостаточно точные — оценка ишемии/дисфункции миокарда по стандартной ЭКГ очень обобщена, учет сегментарной локализации невозможен; по ЭКГ оценить взаимосвязь ишемических нарушений с функцией миокарда можно лишь косвенно.

Наибольшую информативность у больных с гипертрофией миокарда имеет исследование ЭхоКГ-спекл-трекинг, проводимое на ультразвуковых аппаратах экспертного класса и позволяющее изучать посегментарно радиальную деформацию левого желудочка. Следует указать, что термин «деформация» в применении к сердечной мышце не является описанием патологического изменения формы миокарда (перегибы, сжатия, сморщивания и т.п.). Деформация в данном случае рассматривается как физиологический процесс увеличения толщины с уменьшением длины миокарда в систолу и уменьшения толщины с увеличением длины в диастолу. Этот физиологический процесс более точно на русском языке описывался бы термином «сократимость» миокарда (продольная, радиальная, циркулярная), но данный термин уже очень широко и популярно задействован в определении глобальной систолической функции миокарда (фракции выброса), поэтому официально был принят термин «деформация».

Именно радиальная деформация (изменение толщины миокарда во время сердечного цикла) наиболее информативна для оценки взаимосвязи выраженности гипертрофии и миокардиальной дисфункции, поскольку измеряется по оси толщины миокардиального сегмента, а не по длине (как в случае с продольной деформацией) или ширине (как в случае с циркулярной деформацией). Эта взаимосвязь неоднозначна, нет четкой прямой или обратной зависимости. На начальных этапах гипертрофии увеличение толщины миокарда приводит к увеличению радиальной деформации, затем дальнейшее увеличение толщины ведет к снижению деформации. Толщина миокарда у детей, при которой начинается снижение деформации, а также при которой деформация снижается ниже нормативных значений, т.е. появляется сегментарная систолическая миокардиальная дисфункция, в настоящее время не ясна. Эти «критические точки» могут быть использованы как ранние маркеры поражения миокарда и являться показанием для начала лечения до развития клинической симптоматики.

Таким образом, актуальной проблемой современной медицины является изучение зависимости между выраженностью гипертрофии миокарда и изменением деформации, а также определение толщины миокардиального сегмента, при которой впервые обнаруживается сегментарная систолическая миокардиальная дисфункция. Все это позволит разработать алгоритм ранней диагностики сегментарной миокардиальной дисфункции для обнаружения первых признаков доглобального нарушения функции миокарда, что является приоритетной задачей на пути профилактики прогрессирования заболевания, предотвращения жизнеугрожающих состояний и внезапной сердечной смерти у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

#### **Характеристика детей и методы исследования**

Обследованы 38 детей с гипертрофической кардиомиопатией. Медиана возраста составила 9 лет. ЭхоКГ осуществлялась на аппарате Toshiba Artida. Исследована деформация левого желудочка в базальном и срединном отделах левого желудочка в режиме 2D. В каждом из отделов сердца определена радиальная деформация (т.е. изменение толщины миокардиального сегмента во времени на протяжении одного сердечного цикла) в шести сегментах — нижнем, заднем, латеральном, переднем, переднесептальном и септальном. Верхушечные сегменты не исследовались, так как они не имеют прямоугольной формы (они треугольные), а также потому, что в области верхушки левого желудочка мышечные слои миокарда располагаются в виде петли, что затрудняет оценку вектора деформации.

Поскольку длительность одного сердечного цикла разная у каждого больного, время систолы и время диастолы у обследуемого пациента было принято

за единицу и оценивалось в относительных единицах. Таким образом, пик систолы и пик диастолы у каждого больного совпадал на графике. Деформация миокарда оценивалась в среднем каждые 20 мс на протяжении одного сердечного цикла, т.е. от 32 раз (в случае тахикардии) до 51 раза (в случае брадикардии) за один сердечный цикл.

Толщина каждого миокардиального сегмента оценивалась в трех местах (с краев сегмента и посередине). За толщину сегмента принималось среднее арифметическое этих трех измерений.

### Статистические методы исследования

Оценка толщины миокарда, по данным ЭхоКГ, рассматривается в виде задачи поиска минимума производной функции зависимости деформации миокарда от толщины миокарда. Для решения поставленной задачи использовались следующие математические методы:

- метод построения полиномиальной регрессии [5];
- метод оценки производной регрессии как некорректно поставленной задачи [6].

### Результаты и обсуждение

По полученным при проведении ЭхоКГ данным был построен трехмерный график зависимости деформации миокарда (ось ординат) от толщины миокарда (ось абсцисс) на протяжении одного сердечного цикла (ось Т) для каждого больного. Рис. 1 демонстрирует, что при увеличении толщины миокарда до 14 мм идет нарастание радиальной деформации в сегменте, при толщине 14–18 мм радиальная деформация снижается до нижней границы нормы 20–22%, при дальнейшем увеличении толщины миокардиального сегмента радиальная деформация снижается ниже нормы.

Для изучения зависимости деформации миокарда от толщины применялся метод построения полиномиальной регрессии. Наибольший клинический

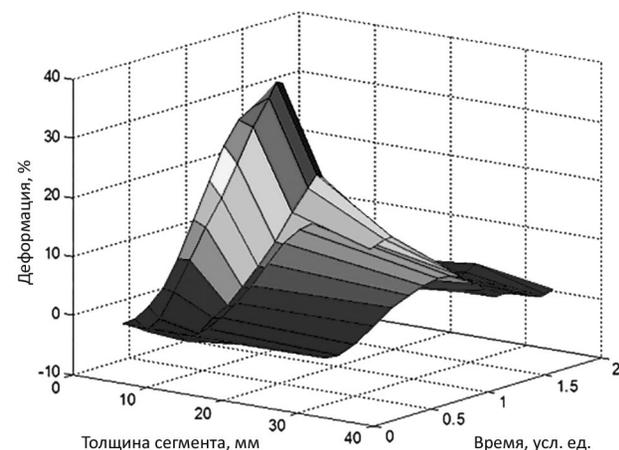


Рис. 1. Зависимость радиальной деформации от толщины миокардиального сегмента на протяжении одного сердечного цикла. (Составлено автором)

и диагностический интерес представляла толщина миокарда, при которой происходит наиболее быстрое (критическое) снижение значений радиальной деформации. Для этого оценивалась производная регрессии по данным и находилась точка минимума производной функции зависимости деформации миокарда от его толщины. Применение указанных методов позволило получить функцию зависимости деформации от толщины сегмента миокарда левого желудочка, а также конкретные значения толщины миокарда, при которой наблюдается наиболее быстрое снижение значений деформации.

Значения деформации измерялись прибором Toshiba Artida и являлись значениями относительной деформации  $\varepsilon$ , определяемой по формуле:

$$\varepsilon = \left| \frac{L-L_0}{L_0} \right| \cdot 100\%,$$

где  $L_0$  — толщина стенки миокарда в расслабленном состоянии,  $L$  — величина толщины стенки миокарда в определенный момент времени.

Важным параметром для выполнения работы является величина толщины стенки миокарда в определенный момент, ее значения вычисляли по формуле (условные обозначения те же):

$$L = \varepsilon L_0 + L_0.$$

За критерий оценки принято значение наиболее быстрого (критического) снижения радиальной деформации. Для этого необходимо было определить минимальное значение производной функции зависимости радиальной деформации от толщины миокарда.

Выполнение алгоритма поиска минимального значения производной функции происходило следующим образом. Из имеющегося набора экспериментальных значений радиальной деформации за начальную точку функции зависимости деформации от толщины принималось значение деформации на максимуме диастолы. Теоретическая функция зависимости деформации от толщины определялась методом решения некорректно поставленных задач путем сведения их к конечномерным. Производную этой функции представили в виде полиномиальной функции. Степень полинома производной приняли равной 4, так как она наиболее качественно описывает исходные данные. Методом наименьших квадратов определили коэффициенты полиномиальной регрессии. На основе полученной матрицы установили вектор коэффициентов полиномиальной регрессии, что позволило получить значения функции зависимости деформации миокарда от толщины и ее производной. Размерность вектора коэффициентов определяется степенью полинома 4+1. Для установления точки, соответствующей наибольшему снижению значений деформации, было найдено минимальное значение производной функции. Для этого нашли производную второго порядка от исходной функции, определили ее экстремумы, среди них выбирали тот, который соответствует минимуму производной.

Данное значение служило искомой точкой наибольшего снижения деформации для одного пациента.

Результаты представлены в виде гистограммы (рис. 2) распределения критических значений толщины миокарда, рассчитанных по разработанному алгоритму. Кроме того, выполнено построение функции плотности распределения вероятностей критической толщины миокарда (рис. 3).

Построение функции плотности распределения обеспечено путем непараметрического сглаживания, выполненного функцией *ksdensity*. Для построенного распределения также получена таблица перцентилей.

Для построенного распределения наиболее вероятное значение критической толщины миокарда составляет 17,17 мм. Таблица перцентилей позволяет

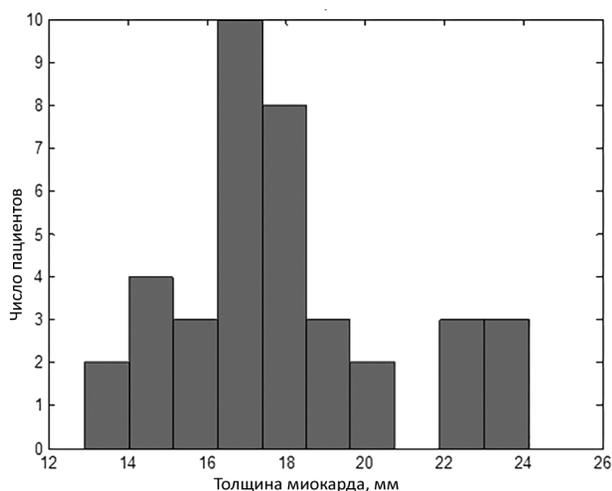


Рис. 2. Гистограмма критических значений толщины миокарда. (Составлено автором)

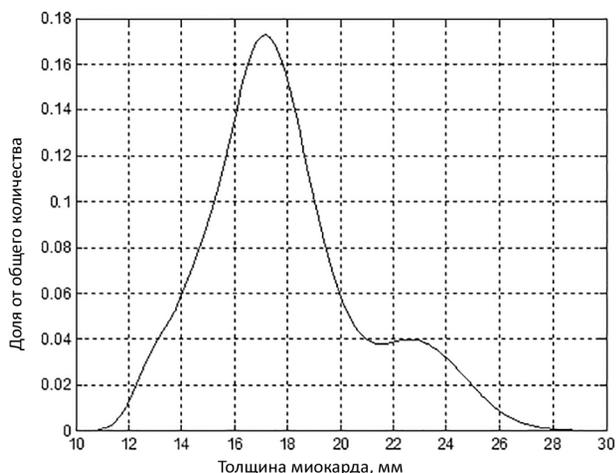


Рис. 3. Функция плотности распределения, полученная путем применения метода непараметрического сглаживания. (Составлено автором)

Таблица. Перцентильное распределение толщины миокарда у больных с гипертрофической кардиомиопатией

Перцентили	0,025	0,05	0,25	0,5	0,75	0,95	0,975
Толщина миокарда, мм	12,9948	13,4749	16,3531	17,3457	18,8363	23,8458	24,0148

врачу специалисту определить диапазон значений критической толщины, который имеет диагностическую ценность.

Дополнительно в работе проведен расчет построения линии регрессии по всем сегментам миокарда у всех пациентов сразу. На рис. 4 представлен график функции зависимости, построенный по всем сегментам у всех пациентов. Выполнено построение кривой регрессии без привязки к начальным значениям (вычислено среднее отклонение от всех значений). Наличие второго небольшого пика объясняется разной плотностью скопления обрабатываемых значений. Полиномиальная регрессия, использованная для вычисления функции зависимости, некорректна при наличии относительно больших

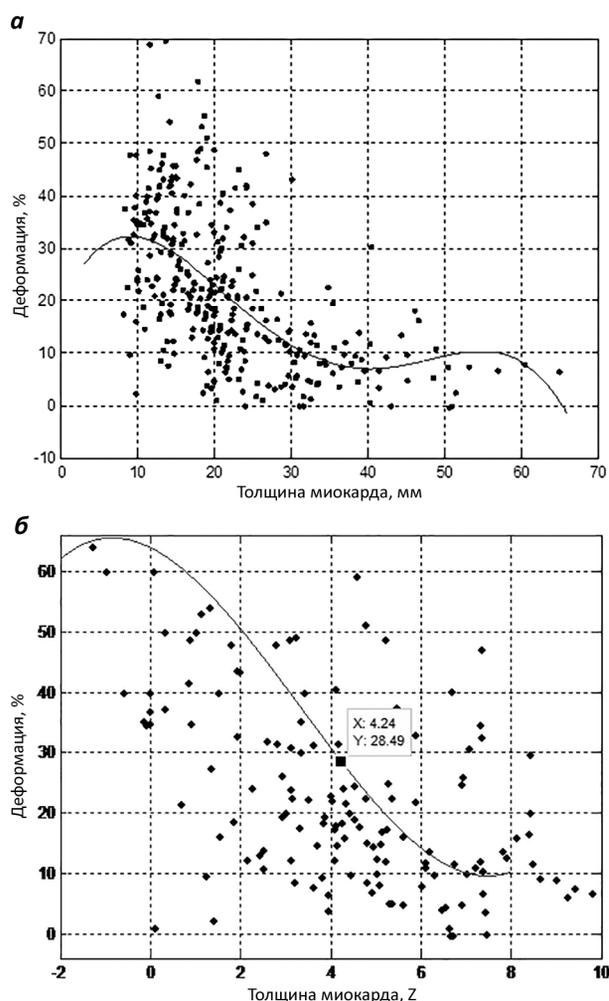


Рис. 4. Графики функции зависимости деформации миокарда от толщины миокардиального сегмента по всем пациентам. Толщина сегмента: а — в мм; б — в относительных единицах, зеттах. (Составлено автором)

интервалов между данными. При толщине миокарда 50–60 мм имеется всего 7 значений (такая толщина миокарда встречается у детей крайне редко), тогда как на остальных участках значительно больше. В этом случае 4-я степень полинома выдает ложный локальный максимум, который мы не учитываем.

### Заключение

Нами представлен новый методический подход к обследованию детей с гипертрофической кардиомиопатией, направленный на раннюю диагностику локальной миокардиальной систолической дисфункции. Метод основан на исследовании радиальной деформации миокарда, которая наиболее информативно отражает изменение систолической функции сердечной мышцы при развитии гипертрофии, поскольку измеряется по оси толщина миокардиального сегмента, а не по длине, как в случае с продольной деформацией, или ширине, как в случае с циркулярной деформацией.

Количества больных ( $n=38$ ) в настоящий момент недостаточно, чтобы делать достоверные выводы о полученных значениях критической точки. В настоящее время она получается равной 17,17 мм или составляет 5,1 z при расчете в относительных

единицах (зетах, z) во избежание различий по нормативам по площади поверхности тела, различной у детей разного возраста. Однако количества наблюдений достаточно, чтобы говорить о валидности метода и возможности его использования для получения критического значения толщины миокарда при большем количестве больных.

Мы приводим в настоящей статье толщину миокарда не только в условных единицах, но и в миллиметрах, поскольку не все врачи общей практики имеют возможность и желание переводить получаемые ими показатели из миллиметров в зеты (хотя это более точно и правильно). Также следует отметить, что включенные в исследование дети имели максимальные нормативные показатели толщины миокарда при разной площади поверхности тела с разницей всего 3 мм (в исследовании не участвовали дети раннего возраста). Это значимо и будет учтено при публикации окончательных результатов исследования, но все же мы решили опубликовать и ориентировочные результаты в единицах СИ. Таким образом, полученные предварительные результаты свидетельствуют о том, что уже при толщине миокарда 5,1 z имеется сегментарная миокардиальная систолическая дисфункция.

(Конфликт интересов не представлен)

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Moak J.P., Kaski J.P. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Heart* 2012; 98: 14: 1044–1054.
2. Maron B.J. Prevention of sudden death with the implantable defibrillator in hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 6: 527–530.
3. Ly H.Q., Greiss I., Talakic M. et al. Sudden death and hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Can J Cardiol* 2005; 21: 5: 441–448.
4. Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014; 35: 2733–2779.
5. Мерков А.Б. Распознавание образов: Введение в методы статистического обучения. М: УРСС 2011; 247. (Merkov A.B. Pattern recognition: an Introduction to methods of statistical learning. M: URSS, 2011; 247. (in Russ))
6. Тихонов А.Н., Арсенин В.Я. Методы решения некорректных задач. М: Наука, 1979; 331. (Tihonov A.N., Arsenin V.Ya. Methods of solving ill-posed problems. M: Nauka, 1979; 331. (in Russ))

Поступила 09.08.2016  
Received on 2016.08.09

## Современные подходы к оценке качества жизни детей с аритмиями

А. В. Дубовая

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

## Modern approaches to assessing the quality of life in children with arrhythmias

A. V. Dubovaya

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

Представлен специальный опросник «Качество жизни детей с аритмиями», отражающий субъективную оценку качества жизни пациентов с нарушениями ритма сердца, и методика комплексной оценки качества жизни детей с аритмиями на основании субъективных и объективных данных. Приведены результаты использования указанных способов оценки качества жизни у 151 ребенка (71 девочка и 80 мальчиков) в возрасте от 6 до 18 лет с различными нарушениями ритма сердца. У 21,9±3,4% детей с аритмией жалобы отсутствовали, у 29,8±3,7% пациентов носили неспецифический характер, наблюдаясь редко, что свидетельствовало об отсутствии снижения качества жизни по данным субъективной оценки. Показатели комплексной оценки качества жизни были достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) данных субъективной оценки. Так, по данным комплексной оценки качества жизни, аритмии у 84,8±2,9% детей сопровождались снижением качества жизни различной степени, по данным субъективной оценки — у 48,3±4,1% пациентов. Достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) снижение качества жизни имело место у больных с органической патологией сердца и/или признаками хронической сердечной недостаточности. Ведущими причинами снижения качества жизни явились изменения самочувствия (56,3±4,0% больных), нарушения психоэмоционального статуса (77,5±3,4%), вегетативная дисфункция (81,5±3,2%), снижение уровня адаптации (82,8±3,1%), патологические изменения функционального состояния сердечно-сосудистой системы по данным ЭКГ, 24-часового мониторинга ЭКГ, доплерэхокардиографии (84,1±3,0%).

**Ключевые слова:** дети, качество жизни, нарушение ритма сердца.

**Для цитирования:** Дубовая А.В. Современные подходы к оценке качества жизни детей с аритмиями. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 75–81. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–75–81

The paper presents the special questionnaire «Quality of Life in Children with Arrhythmias» that reflects the subjective assessment of quality of life (QOL) in patients with cardiac arrhythmias and a procedure for the comprehensive assessment of QOL in children with arrhythmias on the basis of subjective and objective data. It gives the results of using the above procedures for assessing QOL in 151 children (71 girls and 80 boys) aged 6–18 years with various cardiac arrhythmias. Complaints were absent in 21,9±3,4% of the children with arrhythmia and were nonspecific, being rarely observed, in 29,8±3,7%, suggesting that there was no reduction in QOL according to their subjective assessments. Comprehensive assessment of QOL showed that its indicators were significantly lower ( $p < 0,05$ ) than those obtained by subjective assessments. Thus, cardiac arrhythmias accompanied by a varying decrease in QOL were seen in 84,8±2,9% of the children, as shown by its comprehensive assessment and in 48,3±4,1% of the patients, as evidenced by their subjective assessments. Patients with organic heart disease and/or signs of chronic heart failure exhibited a decrease in QOL significantly more often ( $p < 0,001$ ). The leading causes of worse QOL were health changes in 56,3±4,0% of the patients, psychoemotional disorders in 77,5±3,4%, autonomic dysfunction in 81,5±3,2%, reduced adjustment in 82,8±3,1%, and pathological changes in cardiovascular function in 84,1±3,0%, as indicated by ECG, 24-hour ECG monitoring, and Doppler echocardiography.

**Keywords:** children, quality of life, cardiac arrhythmias.

**For citation:** Dubovaya A.V. Modern approaches to assessing the quality of life in children with arrhythmias. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 5: 75–81 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–75–81

**В** настоящее время доказано, что любое заболевание, в том числе нарушение ритма сердца, способно влиять не только на физическое состояние ребенка, но и на психологию его поведения, часто изменяя его место и роль в социальной жизни, а потому эффективная помощь больному невозможна без всестороннего изучения указанных проявлений [1–7]. В связи с этим Всемирной организацией здравоохранения был определен термин «качество жизни» (Health-related Quality of life) как характеристика физического, психологического, эмоционального

и социального функционирования человека [8]. Этот критерий оценивает компоненты, ассоциированные и неассоциированные с заболеванием, и позволяет дифференцированно определить влияние самого заболевания (его симптомов и признаков), а также проводимого лечения на изменение психологии поведения, социальной активности и функционального состояния пациента [9–12].

Оценка качества жизни больного может проводиться двумя основными способами: путем самооценки (субъективный подход) либо другим человеком, чаще всего лечащим врачом (объективный подход). Согласно современным данным, наиболее целесообразным является сочетание субъективного и объективного подходов [5–7, 11, 12].

Имеющиеся в мировой медицине опросники делят на две группы — общие и специальные [13–16].

© Дубовая А.В., 2016

Адрес для корреспонденции: Дубовая Анна Валериевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького  
83003 Донецк, пр. Ильича, д. 16

Общие опросники применяют для оценки качества жизни здоровых людей и при различных заболеваниях. Специальные опросники являются наиболее чувствительными для конкретного заболевания, так как содержат специфические для него компоненты. Их используют как при первичном обследовании больных, так и в мониторинге наблюдения.

Цель работы — представить методику комплексной оценки качества жизни детей с аритмиями и опыт ее использования у данного контингента больных.

### Характеристика детей и методы исследования

Обследован 151 ребенок (71 девочка и 80 мальчиков) в возрасте от 6 до 18 лет с различными нарушениями ритма сердца. Все дети находились

на стационарном лечении в отделении детской кардиохирургии и реабилитации Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, а также наблюдались амбулаторно в течение 5 лет.

Диагноз верифицировали согласно международным подходам в соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра и общепринятой классификацией аритмий, в основу которой положен электрофизиологический принцип [17]. Виды нарушений ритма сердца у обследованных детей представлены в табл. 1. Наиболее часто — у 61 (40,4±4,0%) пациента, регистрировалась экстрасистолия, при этом у 29 (19,2±3,2%) детей она была суправентрикулярной, у 23 (15,2±2,9%) — желудочковой, у 9 (6,0±1,9%) — политопной. У 27 (19,9±3,1%)

Таблица 1. Виды нарушений ритма сердца у обследованных детей

Вид аритмии	Дети с аритмиями (n=151)					
	всего (n=151)		девочки (n=71)		мальчики (n=80)	
	абс.	%, P±m	абс.	%, P±m	абс.	%, P±m
<b>Нарушения образования импульса</b>						
Хроническая непароксизмальная тахикардия	13	8,6±2,3	6	8,5±3,3	7	8,8±3,2
Синусовая брадикардия	10	6,6±2,0	3	4,2±2,4	7	8,8±3,2
Синусовая аритмия	41	27,2±3,6	17	23,9±5,1	24	30,0±5,1
Синдром слабости синусового узла	14	9,3±2,4	2	2,8±2,0	12	15,0±4,0
Миграция наджелудочкового водителя ритма	21	13,9±2,8	12	16,9±4,4	9	11,3±3,5
Экстрасистолия	61	40,4±4,0	34	47,9±5,9	27	33,8±5,3
В том числе:						
– суправентрикулярная;	29	19,2±3,2	15	21,1±4,8	14	17,5±4,2
– желудочковая;	23	15,2±2,9	14	19,7±4,7	9	11,3±3,5
– политопная	9	6,0±1,9	5	7,0±3,0	4	5,0±2,4
Пароксизмальная тахикардия	15	9,9±2,4	7	9,9±3,5	8	10,0±3,4
В том числе:						
– наджелудочковая;	13	8,6±2,3	6	8,5±3,3	7	8,8±3,2
– желудочковая	2	1,3±0,9	1	1,4±1,4	1	1,3±1,2
Синдром удлиненного интервала Q–T	10	6,6±2,0	3	4,2±2,4	7	8,8±3,2
Трепетание и мерцание предсердий	5	3,3±1,5	2	2,8±2,0	3	3,8±2,1
<b>Нарушения и аномалии проведения импульса</b>						
Синоаурикулярная блокада	3	2,0±1,1	3	4,2±2,4	0	0,0±0,0
Атриовентрикулярная блокада:						
I степени	8	5,3±1,8	4	5,6±2,7	4	5,0±2,4
II степени	5	3,3±1,5	3	4,2±2,4	2	2,5±1,7
III степени	6	4,0±1,6	4	5,6±2,7	2	2,5±1,7
Блокада ножек пучка Гиса:						
– ПБПНПГ;	35	23,2±3,4	16	22,5±5,0	19	23,8±4,8
– НБПНПГ	9	6,0±1,9	4	5,6±2,7	5	6,3±2,7
	23	15,2±2,9	10	14,1±4,1	13	16,3±4,1
Синдром укороченного интервала P–Q	7	4,6±1,7	5	7,0±3,0	2	2,5±1,7
Синдром WPW	12	7,9±2,2	6	8,5±3,3	6	7,5±2,9
<b>Комбинированные нарушения образования и проведения импульса</b>						
Парасистолия	2	1,3±0,9	0	0,0±0,0	2	2,5±1,7

Примечание. ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса; НБПНПГ — неполная блокада правой ножки пучка Гиса; синдром WPW — синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта.

пациентов имели место жизнеугрожающие аритмии: у 14 (9,3±2,4%) — синдром слабости синусового узла, у 15 (9,9±2,4%) — пароксизмальные суправентрикулярные и желудочковые тахикардии, у 10 (6,6±2,0%) — синдром удлиненного интервала Q–T.

Сведения о виде и частоте органической патологии сердца у детей с аритмиями представлены на рис. 1. У 29 (19,2±3,2%) пациентов аритмия сопутствовала врожденному пороку сердца, при этом у 12 (7,9±2,2%) больных появление аритмии наблюдалось в различные сроки после оперативной коррекции порока. Врожденную аномалию проводящей системы сердца (синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, синдром укороченного интервала P–Q) имели 27 (17,9±3,1%) детей. У 13 (8,6±2,3%) больных нарушения ритма сердца наблюдались на фоне первичной дилатационной (9 детей) и гипертрофической (4 ребенка) кардиомиопатии. У 65 (43,0±4,0%) детей аритмии являлись проявлением вегетативной дисфункции. У 17 (11,3±2,6%) больных аритмии расценили как идиопатические. Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) имели 53 (35,1±3,9%) пациента, при этом ХСН IA стадии — 32 (21,2±3,3%) ребенка, ХСН IB стадии — 11 (7,3±2,1%) больных, ХСН IIA стадии — 7 (4,6±1,7%) детей, ХСН IIB стадии — 3 (2,0±1,1%) пациента.

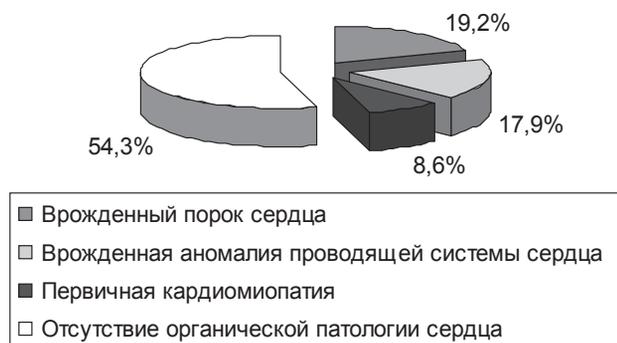


Рис. 1. Вид и частота органической патологии сердца у детей с нарушениями ритма сердца. (Составлено автором)

Комплекс обследования, наряду с общеклиническими методами, включал углубленный сбор и анализ жалоб по специально разработанному опроснику, стандартную ЭКГ, доплерэхокардиографию, 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру с помощью трехканального регистратора «Кардиотехника 4000 АД» (Санкт-Петербург), во время которого проводили дозированные пробы с психологическим стресс-тестом и физической нагрузкой (лестничная проба). Оценку психоэмоционального статуса осуществляли по методике В.В. Седнева [18] с анализом шкал «тревожность», «астения», «депрессия», «нарушения сна». Для оценки функционального состояния вегетативной нервной системы использовали данные вариабельности сердечного ритма [19].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась методами вариационной и альтернативной статистики с использованием

лицензионного программного пакета для статистического анализа «MedStat». Для проверки распределения данных на нормальность использовали критерий  $\chi^2$  и тест Шапиро–Уилка.

## Результаты и обсуждение

На основании полученных данных, а также анализа литературы был разработан специальный опросник «Качество жизни детей с аритмиями» (патент на изобретение UA №12262 от 16.01.06), ответы на который отражали субъективную оценку качества жизни пациентами (табл. 2).

Согласно методике, анализ заполненной анкеты начинали с учета жизнеугрожающих симптомов, отраженных в вопросах 1.1–1.4; 2.2.1–2.2.3; 5; 6; 16.1–16.6. Баллы за эти симптомы умножали на 2. Затем суммировали все баллы и, согласно шкале (табл. 3), оценивали качество жизни обследованных детей с аритмиями.

Результаты субъективной оценки качества жизни обследованных детей с аритмиями представлены на рис. 2. У 21,9±3,4% детей с нарушениями ритма сердца жалобы отсутствовали, у 29,8±3,7% пациентов носили неспецифический характер, наблюдаясь редко, что дало основание по совокупности баллов оценить качество их жизни как «отличное» и «хорошее» (не сниженное). При этом 44,4±4,0% пациентов не имели органической патологии сердца. Несмотря на то что 2 (1,3±0,9%) ребенка имели жизнеугрожающие аритмии (синдром удлиненного интервала Q–T, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта) и 5 (3,3±1,5%) детей — ХСН IA стадии, данные ими ответы в опроснике свидетельствовали об отсутствии у них сниженного качества жизни.

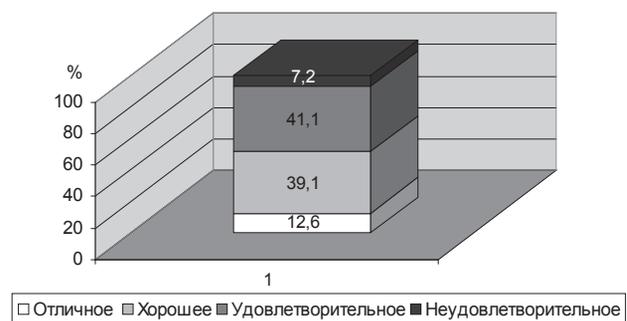


Рис. 2. Результаты субъективной оценки качества жизни детей с аритмиями. (Составлено автором)

Снижение качества жизни по результатам опросника выявлено у 48,3±4,1% детей, при этом среди больных с органической патологией сердца умеренно сниженным («удовлетворительным») оно было у 41,1±4,0% (у 20 из 69) пациентов, значительно сниженным («неудовлетворительным») — у 7,2±2,1% (у 4) детей.

Согласно полученным данным, основными причинами снижения качества жизни, по мнению детей, были тревога за свое здоровье и жизнь (75,5±3,5%

Таблица 2. Специальный опросник «Качество жизни детей с аритмиями»

Вопросы	Баллы			
	0	1	2	3
1. Мешают тебе жить неприятные ощущения в области сердца? (отметь, какие):				
1.1. сильные сердцебиения				
1.2. частые сердцебиения				
1.3. перебои в работе сердца				
1.4. чувство остановки сердца				
2. Мешает тебе жить боль в области сердца? (отметь, какая):				
2.1. колющая				
2.2. давящая:				
2.2.1. только в сердце				
2.2.2. отдает в плечо				
2.2.3. отдает в левую руку				
3. Мешает тебе жить головная боль? (уточни, когда она возникает):				
3.1. после физической нагрузки				
3.2. после умственной нагрузки, уроков				
3.3. в душном помещении, транспорте				
3.4. при перемене погоды				
4. Беспокоят тебя головокружения?				
5. Бывают у тебя потери сознания?				
6. Появляется у тебя одышка при физической нагрузке?				
7. Беспокоят тебя быстрая утомляемость, общая слабость?				
8. Бывает у тебя плохое настроение, тоска, грусть, скука?				
9. Есть у тебя беспокойство, тревога за свое здоровье, жизнь, судьбу?				
10. Беспокоит тебя ухудшение (нарушение) сна?				
11. Мешает тебе жить необходимость постоянно лечиться, периодически лежать в больнице?				
12. Тебе трудно выполнять физическую нагрузку?				
13. Тебе трудно выполнять уроки?				
14. Бывают у тебя раздражительность, злость, обида?				
15. Тебя беспокоят страхи?				
16. Ты ждешь, боишься, что наступит приступ:				
16.1. боли в области сердца				
16.2. сердцебиения				
16.3. перебоев в работе сердца				
16.4. головной боли				
16.5. головокружения				
16.6. потери сознания?				

Примечание. 0 – никогда; 1 – иногда; 2 – часто; 3 – постоянно.

Таблица 3. Шкала оценки качества жизни детей с нарушениями ритма сердца в зависимости от суммы баллов, снижающих качество жизни

Интервал	Баллы, снижающие качество жизни	Оценка качества жизни
1	0–15	Отличное
2	16–29	Хорошее
3	30–45	Удовлетворительное
4	> 46	Неудовлетворительное

детей), нарушения сна (74,2±3,6%), повышенная утомляемость, обидчивость, раздражительность (61,6±4,0%), цефалгии (60,9±4,0%), головокружение (56,3±4,0%), кардиалгии (53,0±4,1%) колющего (50,3±4,1%) и давящего (22,5±3,4%) характера. У 53,6±4,1% с аритмиями причиной снижения качества жизни были жалобы специфического характера: у 43,0±4,0% — частое сердцебиение, у 29,1±3,7% — сильное сердцебиение, у 22,5±3,4% детей — «перебои» в работе сердца, у 4,6±1,7% больных — чувство остановки сердца.

Причины снижения качества жизни имели различия в зависимости от вида аритмии. Так, у детей с экстрасистолией ( $n=61$ ) таковыми были невольная фиксация внимания на работе сердца — у 53 (86,9±4,3%), ожидание приступов сердцебиения — у 51 (83,6±4,7%), перебоев в работе сердца — у 50 (82,0±4,9%); у пациентов с пароксизмальной тахикардией ( $n=15$ ) — ожидание приступов усиленного и/или учащенного сердцебиения — у 13 (86,7±8,8%); у больных с полной атриовентрикулярной блокадой ( $n=6$ ) — ожидание приступов головокружения и/или внезапной потери сознания — у 5 (83,3±15,2%). У детей с ХСН ПА и ПБ стадии ( $n=10$ ) основной причиной снижения качества жизни являлась одышка при физической нагрузке — у 3 (30,0±14,5%) и в покое — у 2 (20,0±12,6%).

Объективную оценку качества жизни проводили на основании совокупности показателей состояния сердечно-сосудистой системы, вегетативной нервной системы, психоэмоционального статуса, адаптации, выраженных в баллах (табл. 4). Сумма баллов субъективных и объективных данных составила комплексную оценку качества жизни детей с аритмиями (абсолютный показатель качества жизни). Относительный

показатель комплексной оценки качества жизни (КЖ) детей с аритмиями (патент на изобретение UA №15818 от 17.07.06) определяли по следующей формуле:

$$\text{КЖ, \%} = 100 \left[ 1 - \frac{\text{КЖ}}{\text{КЖ}_{\text{max}}} \right],$$

где КЖ, % — относительный показатель комплексной оценки качества жизни ребенка с аритмией; КЖ — абсолютный показатель качества жизни ребенка с аритмией в баллах, КЖ<sub>max</sub> — 192 балла — абсолютный показатель максимальной оценки качества жизни.

В случае когда значение данного показателя находилось в пределах 100–70%, качество жизни ребенка с аритмией оценивали как «не сниженное», 69–31% — как «умеренно сниженное», 30% и менее — как «значительно сниженное». Чувствительность методики комплексной оценки качества жизни составила 86,0% (интервальная оценка 75,6–93,8%; уровень значимости  $p=0,05$ ), специфичность — 83,8% (69,9–94,0%;  $p=0,05$ ), доля ложноотрицательных прогнозов — 14,0% (6,2–24,4%;  $p=0,05$ ), доля ложноположительных прогнозов — 16,2% (6,0–30,1%;  $p=0,05$ ).

Как свидетельствуют результаты проведенного нами исследования, показатели комплексной оценки качества жизни были достоверно ниже ( $p<0,05$ ) данных субъективной оценки (рис. 3). Так, отсутствие снижения качества жизни имело место только у 15,2±2,9% детей с нарушениями ритма сердца (все дети с аритмиями без органической патологии сердца и признаков ХСН). У 84,8±2,9% пациентов показатель был снижен, в том числе у 44 из 69 детей с органической патологией сердца и/или признаками ХСН. У 29,8±3,7% больных имело место значительное снижение качества жизни, в том числе у 17 пациентов с органической патологией сердца и/или признаками ХСН.

Таблица 4. Показатели объективного статуса для оценки качества жизни детей с аритмиями

Вопросы	Баллы			
	0	1	2	3
1. Наличие аритмии в момент обследования по данным аускультации и ЭКГ (0 — отсутствует; 1 — незначительно выражена; 2 — умеренно выражена; 3 — значительно выражена)				
2. Изменения при 24-часовом мониторинге ЭКГ (0 — отсутствуют; 1 — незначительно выражены; 2 — умеренно выражены; 3 — значительно выражены)				
3. Изменения при доплерокардиографии (0 — отсутствуют; 1 — незначительно выражены; 2 — умеренно выражены; 3 — значительно выражены)				
4. Нарушения психоэмоционального статуса (0 — отсутствуют; 1 — незначительно выражены; 2 — умеренно выражены; 3 — значительно выражены):				
тревожность				
астения				
депрессия				
нарушения сна				
5. Нарушения вегетативного статуса (0 — отсутствуют; 1 — незначительно выражены; 2 — умеренно выражены; 3 — значительно выражены)				
6. Снижение уровня адаптации (0 — отсутствует; 1 — тревога; 2 — резистентность; 3 — истощение)				

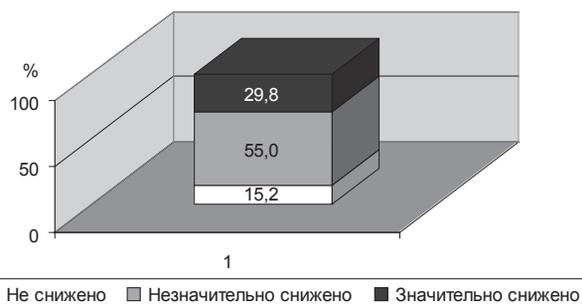


Рис. 3. Результаты комплексной оценки качества жизни детей с аритмиями. (Составлено автором)

Согласно комплексной оценке, основными причинами снижения качества жизни у детей с аритмиями явились изменения самочувствия ( $56,3 \pm 4,0\%$ ), нарушения психоэмоционального статуса ( $77,5 \pm 3,4\%$ ), вегетативная дисфункция ( $81,5 \pm 3,2\%$ ), снижение уровня адаптации ( $82,8 \pm 3,1\%$ ), патологические изменения функционального состояния сердечно-сосудистой системы по данным ЭКГ, 24-часового мониторинга ЭКГ, доплерэхокардиографии ( $84,1 \pm 3,0\%$ ). Проведенный корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена установил наличие прямой сильной связи между показателями: качество жизни и длительность регистрации аритмии ( $r=0,939$ ), качество жизни и частота пароксизмов тахикардии ( $r=0,980$ ), качество жизни и частота пароксизмов трепетания и мерцания предсердий ( $r=0,935$ ), качество жизни и частота синкопальных состояний ( $r=0,870$ ), качество жизни и выраженность признаков ХСН ( $r=0,915$ ), качество жизни и вегетативные расстройства ( $r=0,918$ ), качество жизни и снижение адаптации ( $r=0,955$ ), качество жизни и тревога ( $r=0,915$ ), качество жизни и астения ( $r=0,879$ ), качество жизни и депрессия ( $r=0,913$ ), качество жизни и аритмии в патологическом количестве при 24-часовом мониторинге ЭКГ ( $r=0,943$ ). Достоверной связи между показателями качество жизни и пол ребенка, качество жизни и возраст больного не выявлено.

Анализ качества жизни больных с различными видами нарушений ритма сердца не выявил достоверных различий (рис. 4). Наиболее высокие значения показателя качества жизни отмечены у пациентов с синусовой аритмией, наиболее низкие — у детей с атриовентрикулярной блокадой III степени.

В обсуждении полученных данных следует отметить, что автором впервые определены критерии комплексной оценки качества жизни, включающие субъективные и объективные показатели, которые позволят практическим врачам оценить качество жизни детей с аритмиями, определить причины его снижения, оценить эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий на всех этапах. Прототипом разработанной методики послужила анкета для оценки качества жизни взрослых пациентов с аритмиями, предложенная Р.А. Либисом и соавт. [1].

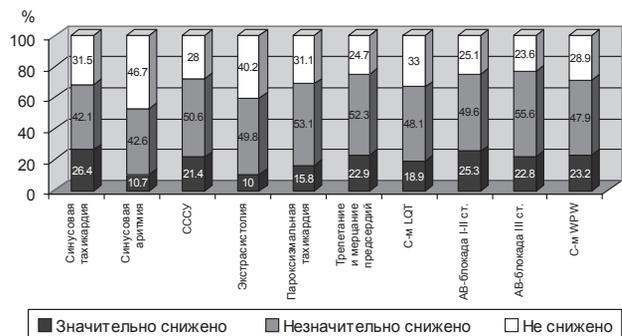


Рис. 4. Результаты комплексной оценки качества жизни детей с различными видами аритмий.

СССУ — синдром слабости синусового узла; С-м LQT — синдром удлиненного интервала Q-T; АВ-блокада — артериовенозная блокада; ст — степень. (Составлено автором)

Анализ частоты и характера жалоб, предъявляемых детьми с нарушениями ритма сердца, показал, что активно предъявляли жалобы только половина ( $56,3 \pm 4,0\%$ ) пациентов с аритмиями: 35 ( $50,7 \pm 6,0\%$ ) из 69 детей с органическими изменениями в сердце, 39 ( $47,6 \pm 5,5\%$ ) из 82 больных без органического поражения органа и 11 ( $40,7 \pm 9,5\%$ ) из 27 пациентов с жизнеугрожающими аритмиями. Согласно данным М.А. Школьниковой [20], жалобы отсутствуют у половины детей с жизнеугрожающими аритмиями вплоть до развития тяжелой декомпенсации и необратимых последствий. Причина этого заключается в том, что аритмии нередко дебютируют в раннем возрасте, когда ребенок не может предъявлять осознанных жалоб. С течением времени происходит ремоделирование сердца, т.е. оно «настраивается» на новую электрофизиологическую ситуацию: измененная частота сердечных сокращений, сердечный выброс, последовательность сокращений камер сердца. Это обуславливает необходимость активного сбора жалоб и проведения субъективной оценки качества жизни у детей с нарушениями ритма сердца.

Использование совокупности субъективных и объективных данных позволило провести комплексную оценку качества жизни детей с аритмиями. Показатели комплексной оценки качества жизни были достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) параметров субъективной оценки. Так, по данным комплексной оценки, аритмии сопровождались снижением качества жизни различной степени у  $84,8 \pm 2,9\%$  детей, по данным субъективной оценки — у  $48,3 \pm 4,1\%$  пациентов. Достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) снижение качества жизни имело место у больных с органической патологией сердца и/или признаками ХСН. Ведущими причинами снижения качества жизни явились изменения самочувствия ( $56,3 \pm 4,0\%$ ), нарушения психоэмоционального статуса ( $77,5 \pm 3,4\%$ ), вегетативная дисфункция ( $81,5 \pm 3,2\%$ ), снижение уровня адаптации ( $82,8 \pm 3,1\%$ ), патологические изменения функционального состояния сердечно-сосудистой системы по данным ЭКГ, 24-часового мониторинга ЭКГ, доплерэхокардиографии ( $84,1 \pm 3,0\%$ ).

## Выводы

Разработанную собственную методику комплексной оценки качества жизни характеризует высокая чувствительность (86,0% [75,6–93,8%];  $p=0,05$ ), специфичность (100,0% [94,9–100,0%];  $p=0,05$ ), низкая доля ложноотрицательных (14,0% [6,2–24,4%];  $p=0,05$ ) и ложноположительных прогнозов (0% [0,0%–5,1%];  $p=0,05$ ).

Использованный подход к оценке качества жизни свидетельствует о снижении этого показателя у  $84,8 \pm 2,9\%$  детей с аритмиями.

Комплексная методика оценки качества жизни может быть использована как в исходной характеристике детей с нарушениями ритма сердца, так и в динамике лечебно-оздоровительных программ и диспансерного наблюдения больных.

(Конфликт интересов не представлен)

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Либис Р.А., Прокофьев А.Б., Коц Я.И. Оценка качества жизни у больных с аритмиями. Кардиология 1998; 3: 49–51. (Libis R.A., Prokofyev A. B., Kots Ya.I. Quality of life in patients with arrhythmias. *Kardiologiya*. 1998; 3: 49–51. (in Russ))
2. Мясоедова Н.А., Тхостова Э.Б., Белоусов Ю.Б. Оценка качества жизни при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Качественная клиническая практика 2002; 1: 3–8. (Myasoedova N.A., Tkhostova E.B., Belousov Yu.B. Quality of life in various cardiovascular diseases. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2002; 1: 3–8. (in Russ))
3. Нагорная Н.В., Седнев В.В., Дубовая А.В. Оценка качества жизни пациентов в терапевтической и педиатрической практике врача. *Соврем педиатр* 2005; 3: 8: 169–173. (Nagornaya N.V., Sednev V.V., Dubovaya A.V. Evaluation of the quality of life for patients in a therapeutic and pediatric doctor's practice. *Sovrem pediatr* 2005; 3: 8: 169–173. (in Russ))
4. Дубовая А.В. Качество жизни и пути его улучшения у детей с нарушениями ритма сердца. Автореф. дисс. ... к.м.н. Донецк, 2008; 29. (Dubovaya A.V. The children's with heart arrhythmias quality of life and ways of its improvement. *Avtoref. diss. ... k.m.n. Donetsk*, 2008; 29. (Ukr))
5. Дубовая А.В. Качество жизни детей с врожденными пороками сердца. Мат. II Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием «Качество жизни и здоровье». С.-Петербург, 2015; 97–106. (Dubovaya A.V. Quality of life in children with congenital heart disease. *Materials II of the All-Russian correspondence scientific and practical conference with the international participation «Quality of life and health»*. Saint-Petersburg, 2015; 97–106. (in Russ))
6. Дубовая А.В., Пшеничная Е.В., Бордюгова Е.В. Качество жизни и пути его улучшения у детей после реконструктивных кардиохирургических операций. Мат. научно-практической конференции педиатров, неонатологов, детских хирургов и анестезиологов-реаниматологов с международным участием «Актуальные вопросы современной педиатрической науки и практики». Ставрополь, 2015; 280–284. (Dubovaya A.V., Pshenichnaya E.V., Bordyugova E.V. Quality of life and ways of its improvement in children after reconstructive cardiac surgery. *Materials of scientific and practical conference of pediatricians, neonatologist, children's surgeons and intensivists with the international participation «Topical issues of modern pediatric science and practice»*. Stavropol', 2015; 280–284. (in Russ))
7. Сухарева Г.Э. Аритмии у новорожденных (Часть 1). Неонатология, хирургия и перинатальная медицина 2013; 3: 4: 41–45. (Sukhareva G.E. Arrhythmias at newborns (Part 1). *Neonatologiya, khirurgiya ta perinatal' na meditsina* 2013; 3: 4: 41–45. (in Russ))
8. World Health Organization. Measurement of level of health: Report of study group. WHO Technical Report Series. 1957; 137.
9. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. Санкт-Петербург: ЭЛБИ, 1999; 139–142. (Novik A.A., Ionova T.I., Kaynd P. The concept of quality of life research in medicine. Saint-Petersburg: ELBI, 1999; 139–142. (in Russ))
10. Carr A.J. Measuring quality of life. Is quality of life determined by expectations or experience? *Brit Med J* 2001; 322: 1240–1243.
11. Новик А.А., Ионова Т.И., Никитина Т.П. Концепция исследования качества жизни в педиатрии. *Педиатрия* 2002; 6: 83–87. (Novik A.A., Ionova T.I., Nikitina T.P. The concept of quality of life research in pediatrics. *Pediatriya* 2002; 6: 83–87. (in Russ))
12. Sears S.F., Conti J.B. Quality of life and psychological functioning of ICD patients. *Heart* 2002; 87: 488–493.
13. Bowling A., Bond M., Jenkinson C., Lamping D.L. Short Form 36 (SF-36) Health Survey questionnaire: which normative data should be used? Comparisons between the norms provided by the Omnibus Survey in Britain, the Health Survey for England and Oxford Healthy Life Survey. *J. Public Health Medicine* 1999; 21: 255–270.
14. Martin M., Kosinski M., Bjorner J. et al. Item Response Theory Methods can Improve the Measurement of Physical Function by Combining the Modified Health Assessment Questionnaire and the SF-36 Physical Function Scale. *Quality Life Res* 2007; 16: 467–481.
15. Morales N., Silva C., Frontarolli A. et al. Psychometric properties of the initial Brazilian version of the CHQ-PF50 applied to the caregivers of children and adolescents with cerebral palsy. *Quality Life Res* 2007; 16: 437–444.
16. Raat H., Mangunkusumo R., Landgraf J. et al. Feasibility, reliability, and validity of adolescent health status measurement by the Child Health Questionnaire Child Form (CHQ-CF): internet administration compared with the standard paper version. *Quality Life Res* 2007; 16: 675–685.
17. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение). Руководство для врачей. СПб: ООО Изд-во «Фолиант». 2004; 672. (Kushakovskiy M.S. Heart arrhythmias (Heart arrhythmias. Causes, mechanisms, electrocardiographic and electrophysiological diagnostics, clinic, treatment). The management for doctors. SPb: ООО Izd-vo «Foliant», 2004; 672. (in Russ))
18. Седнев В.В., Збарский З.Г., Бурцев А.К. Детский опросник невротиков (ДОН). Методические указания. Донецк, 1997; 8. (Sednev V.V., Zbarskiy Z.G., Burtsev A.K. Child questionnaire of neuroses (CQN). *Instructional guidelineis*. Donetsk, 1997; 8. (Ukr))
19. Guidelines for implantation of cardiac pacemaker and antiarrhythmia devices. A report of the American College of Cardiology. American Heart Association. Task force on Assessment of diagnostic therapeutic cardiovascular procedures (Committee of Pacemaker Implantation). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 5: 1175–1209.
20. Школьников М.А. Диагностика и лечение жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма в детском возрасте. М, 2004; 86. (Shkolnikova M.A. Diagnostics and treatment of the life-threatening violations of a cardiac rhythm at children's age. М, 2004; 86. (in Russ))

Поступила 30.06.2016  
Received on 2016.06.30

## Диагностическая значимость определения цитокинов мочи при заболеваниях мочевой системы у детей

В.И. Кириллов, Н.А. Богданова, С.Ю. Никитина

ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Минздрава РФ, Москва, Россия

## Diagnostic value of determination of urine cytokines in children with urinary tract diseases

V.I. Kirillov, N.A. Bogdanova, S.Yu. Nikitina

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Цель:** определение мочевой концентрации цитокинов для диагностики локализации воспаления в мочевой системе, а также выяснение вклада медиаторов иммунной системы в патогенез изучаемой патологии.

Обследованы 29 детей в возрасте от 2,7 до 11,5 лет с пиелонефритом ( $n=16$ ) и с неустановленной локализацией мочевой инфекции или циститом ( $n=13$ ). Контрольную группу составили 15 здоровых детей. Содержание цитокинов определяли в утренней порции мочи с помощью мультиплексной технологии xMAP с последующим пересчетом на концентрацию креатинина. Инфекция мочевой системы сопровождалась лавинообразным нарастанием суммарной концентрации цитокинов в моче, в 20 раз превышающей нормативы у детей с пиелонефритом. Наибольшую долю цитокинов составил интерлейкин-8. (ИЛ-8). Наименьший процент в общей массе цитокинов приходился на долю интерлейкина-10 и интерферона- $\gamma$ . Наибольшей диагностической ценностью для определения почечной локализации инфекции мочевой системы обладают повышенные значения интерлейкина-6 и интерферона- $\gamma$ , а также одновременное нарастание уровня двух и более цитокинов.

**Ключевые слова:** дети, инфекция мочевой системы, пиелонефрит, цитокины, интерлейкины, интерферон- $\gamma$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

**Для цитирования:** Кириллов В.И., Богданова Н.А., Никитина С.Ю. Диагностическая значимость определения цитокинов мочи при заболеваниях мочевой системы у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 82–88. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–82–88

**Objective:** to determine the urinary concentrations of cytokines for the diagnosis of the localization of inflammation in the urinary system and to establish the contribution of mediators of the immune system to the pathogenesis of the pathology in question.

Twenty-nine children aged 2.7 to 11.5 years with pyelonephritis ( $n=16$ ) and the unspecified localization of urinary infection or cystitis ( $n=13$ ) were examined. A control group consisted of 15 healthy children. Cytokine levels were determined in the morning urine portion using the multiplex xMAP technology and then recalculated to the concentration of creatinine.

Urinary tract infection was accompanied by an avalanche-like increase in the total urinary cytokine concentration, which was 20-fold greater than the reference values in the children with pyelonephritis. Interleukin 8 (IL-8) constituted the highest proportion of cytokines. IL-10 and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) made up the smallest percentage in the total mass of cytokines. Higher IL-6 and IFN- $\gamma$  values and a simultaneous increase in the level of 2 or more cytokines are of the greatest diagnostic value in determining the renal site of urinary tract infection.

**Keywords:** children, urinary tract infection, pyelonephritis, cytokines, interleukins, interferon- $\gamma$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

**For citation:** Kirillov V.I., Bogdanova N.A., Nikitina S.Yu. Diagnostic value of determination of urine cytokines in children with urinary tract diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 82–88 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–82–88

Достаточно значительное число исследований посвящено изучению цитокинов — растворимых пептидных медиаторов, участвующих в патогенезе инфекций мочевой системы, определение которых имеет диагностическое значение в установлении топик поражения [1–5]. Указанные работы касались достаточно ограниченной номенклатуры цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ). Это

обусловлено отсутствием возможности определения большинства других цитокинов в доступных биологических значениях из-за короткодистантного действия (ауто- и паракринного эффекта) [6]. Лишь немногие цитокины, включая вышеперечисленные, сохраняют свою активность на периферии (эндокринный механизм), и особое значение в связи с локализацией изучаемой патологии приобретает их определение в моче.

Альтернативные современные технологии по изучению цитокинов в супернатантах мононуклеаров крови под влиянием таких стимуляторов, как фитогемагглютинин, конканавалин А, митоген лаконоса, позволяющие оценить их точечный синтез [6], не могут в полной мере служить отражением специфических особенностей иммунного ответа. Другой метод оценки локального синтеза цитокинов (по специфической мРНК-экспрессии в клеточных инфильтратах),

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Кириллов Владимир Иванович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

Богданова Наталья Алексеевна — к.м.н., доцент кафедры  
127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

Никитина Светлана Юрьевна — к.м.н., зав. нефрологическим отделением  
Детской городской клинической больницы св. Владимира  
107014 Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3

связанный с морфологическими исследованиями [7, 8], лимитирован при изучаемой патологии отсутствием показаний для проведения биопсии почек у детей с инфекцией мочевой системы.

Целью исследования явилось определение диагностической значимости мочевых концентраций 8 цитокинов у детей с инфекцией мочевой системы.

### Характеристика детей и методы исследования

В исследование вошли 29 детей в возрасте от 2,7 до 11,5 лет (медиана 6,2 года), обследованных в нефрологическом отделении ГБУЗ «Детская городская клиническая больница св. Владимира» Москвы. Соотношение мальчики:девочки составило 4:25. Поводом для госпитализации служили активные проявления инфекции мочевой системы, развившиеся впервые с давностью от 1 до 14 дней ( $n=18$ ) или рецидивы с анамнезом более 1 года ( $n=11$ ). Соответственно эти варианты инфекции мочевой системы отнесены к «острому течению» и «хроническому течению».

В соответствии с диагностическими критериями [9, 10] были сформированы две группы детей: 1-я группа — пациенты с пиелонефритом ( $n=16$ ), из них у 4 пациентов в сочетании с циститом и 2-я группа — пациентов ( $n=13$ ) с так называемой неклассифицированной инфекцией мочевой системы или циститом.

В результате рентгенологического обследования в 15 случаях установлена предрасполагающая патология в органах мочевой системы: пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) I–III степени ( $n=11$ ), удвоение мочеточников ( $n=4$ ). Соотношение степеней ПМР составило: ПМР I степени — 4 ребенка (в 1 случае с типом А рефлюксной нефропатией), ПМР II степени — 4 (у 1 ребенка — двусторонний), ПМР III степени — 3 ребенка. В соответствии с существующей терминологией данный вариант заболевания отнесен к осложненной инфекции мочевой системы, а случаи без предшествующей патологии — к неосложненной инфекции мочевой системы [11]. Контрольную группу составили 15 практически здоровых детей в возрасте от 3 лет до 10,6 года (медиана 6,6 года) с соотношением мальчики:девочки 2:13.

В утренней порции мочи исследовали содержание цитокинов — ИЛ-2, -4, -6, -8, -10, ИФН- $\gamma$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Цитокины определяли с помощью иммунологического анализа с использованием в качестве твердой фазы флуоресцентных микрочастиц, конъюгированных с моноклональными антителами к искомым цитокинам, на платформе двулучевого лазерного анализатора BIO-PLEX 200 (Bioss, США), оснащенного программой BIO-PLEX MANAGER, версия 5,0. Полученные результаты (пг/мл) соотносились с индивидуальными значениями креатинина мочи (ммоль/л) и выражались как пг/ммоль Cr.

Определение проводилось двукратно: в первые 2 дня поступления в стационар и спустя 2–3 нед при выписке в периоде нормализации или остаточных явлений мочевого синдрома. Исследования осуществляли в лабораторном отделе НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАН.

Чувствительность (Se) показывает, какая будет доля больных (имеющих признаки пиелонефрита), у которых уровень данного цитокина повышен. В случае отрицательного результата (низких значений цитокинов) наличие пиелонефрита маловероятно. Специфичность (Sp) — способность при отсутствии признаков пиелонефрита не давать ложноположительных результатов (повышенных показателей цитокинов).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы «Statistica 6,0». Поскольку распределение уровня цитокинов не было нормальным (по критерию Колмогорова–Смирнова), различия между группами определяли с помощью непараметрического теста Краскала–Уоллиса и с использованием критерия Манна–Уитни. Для оценки связи между отдельными показателями применялся коэффициент ранговой корреляции Струмена: при  $r < 0,25$  — слабая корреляция,  $r = 0,2–0,7$  — умеренная,  $r > 0,7$  — сильная. При проверке статистических гипотез значимые различия считались при  $p < 0,05$ .

### Результаты

При обследовании контрольной группы медиана цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 была меньше нижнего порога чувствительности используемого метода. ИЛ-6 идентифицирован в моче у 3 детей, а ИФН- $\gamma$  — у 6 детей. ИЛ-8, ИЛ-10, ГМ-КСФ определялись у всех детей контрольной группы. Пределы нормальных колебаний цитокинов в моче в последующем учитывались при оценке показателей у детей с инфекцией мочевой системы.

Суммарно у пациентов с инфекцией мочевой системы, как и в контрольной группе, ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО- $\gamma$  определялись соответственно у 13 и 16 детей (у 2 и 4 при первом и втором исследовании). В табл. 1 приведены сравнительные результаты определения уровня цитокинов в моче у пациентов 1-й (пиелонефрит) и 2-й групп (отсутствие признаков воспаления почечной паренхимы).

Повышенные показатели уровня ИЛ-6 наблюдались у детей 1-й группы (пиелонефрит) по сравнению со 2-й группой, где медиана значений располагалась ниже предела чувствительности. Достоверное превышение нормативов касалось всех остальных цитокинов у пациентов 1-й группы ( $p < 0,05... < 0,001$ ), за исключением ИФН- $\gamma$  ( $p < 0,05... < 0,01$ ). Значимо большие величины концентрации цитокинов в моче при пиелонефрите по сравнению со 2-й группой (без пиелонефрита) отмечены в отношении ГМ-КСФ ( $p < 0,02$ ) и ИФН- $\gamma$  ( $p < 0,02$ ). У детей 1-й группы с пиелонефритом обращало внимание соотношение

Таблица 1. Концентрация мочевых цитокинов у обследованных детей

Цитокин	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=13)	$p_{1-2}$	Контроль (n=15)
ИЛ-6	5,806 (0–15,344)	- ^ (0–10,401)	–	- ^ (0–1,008)
Частота идентификации, n (q)	9 (0,56)	4 (0,31)		4 (0,31)
Частота повышенных концентраций, n (q)	6 (0,38)	1 (0,08)		1 (0,08)
ИЛ-8	36,225 (0,2–181,2)#	7,846 (0,052–28,583)	<0,05	1,299 (0,025–2,118)
Частота идентификации, n (q)	16 (1,00)	13 (1,00)		15 (1,00)
Частота повышенных концентраций, n (q)	12 (0,75)	8 (0,63)		
ИЛ-10	0,288 (0,082–0,942)**	0,182 (0,068–0,405)*	–	0,082 (0,044–0,200)
Частота идентификации, n (q)	16 (1,00)	13 (1,00)		15 (1,00)
Частота повышенных концентраций, n (q)	12 (0,75)	3 (0,23)		
ГМ-КСФ	4,387 (1,100–14,525)**	1,853 (0,763–4,315)**	<0,02	0,914 (0,422–1,921)
Частота идентификации, n (q)	16 (1,00)	13 (1,00)		15 (1,00)
Частота повышенных концентраций, n (q)	9 (0,56)	5 (0,38)		
ИФН- $\gamma$	0,233 (0–0,802)	0,033 (0–0,125)	<0,02	0,070 (0–0,210)
Частота идентификации, n (q)	9 (0,56)	7 (0,54)		6 (0,40)
Частота повышенных концентраций, n (q)	5 (0,31)	–		
ИЛ-10/ИФН- $\gamma$	1,24	5,52	–	–

Примечание. Концентрация цитокинов в пг/ммоль Сг, Ме (min–max).

^ – Медиана меньше нижнего предела чувствительности.

p по сравнению с контрольной группой: \* –  $p < 0,02$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; # –  $p < 0,001$ .

ИЛ-10/ИФН- $\gamma$ , равное 1,24 и практически одинаковое в сравнении с нормой, что было связано с параллельным нарастанием содержания в моче обоих цитокинов. Во 2-й группе данный показатель превышал контрольные значения почти в 5 раз, главным образом за счет низкого уровня ИФН- $\gamma$ .

Превышение нормативов отмечалось чаще у детей с пиелонефритом и, если относительно ИЛ-8 и ГМ-КСФ оно было несущественным ( $q=0,75$ ,  $q=0,62$  и  $q=0,56$ ,  $q=0,38$  соответственно), то по другим цитокинам имели место более значительные различия. В частности, высокие значения концентрации ИЛ-6 зарегистрированы у 1/3 пациентов 1-й группы ( $q=0,38$ ), а во 2-й группе — только у одного больного ( $q=0,08$ ); почти в 3 раза чаще при пиелонефрите повышался уровень ИЛ-10 ( $q=0,62$  и  $q=0,23$ ), а уровень ИФН- $\gamma$  был увеличен только в случае наличия признаков вовлечения почечной ткани ( $q=0,31$ ).

Повышенные концентрации изучаемых цитокинов были зарегистрированы по одному или по нескольким показателям (рис. 1). Суммарно при пиелонефрите

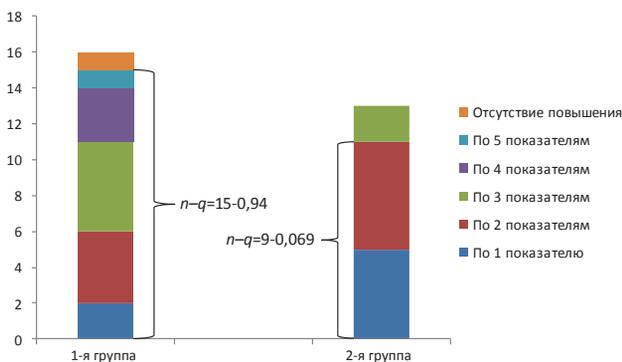


Рис. 1. Частота повышенных значений цитокинов в моче у детей с инфекцией мочевой системы. (Составлено автором)

они отличались от нормы у 15 из 16 детей ( $q=0,94$ ) и чаще по двум и более цитокинам. У пациентов с отсутствием почечного воспаления высокие значения концентрации цитокинов в моче в совокупности были установлены в 9 из 13 наблюдений ( $q=0,69$ ): у 5 детей — по одному цитокину, у 4 — по трем. В отличие от детей 1-й группы не было отмечено повышения концентрации одновременно двух, четырех и пяти цитокинов.

Рассмотрение процентных долей цитокинов в суммарной их концентрации выявило определенные закономерности (рис. 2). Наличие инфекции мочевой системы без явных признаков воспаления паренхимы почек сопровождалось на фоне умеренного нарастания общего содержания цитокинов в моче ( $p > 0,05$ ) снижением доли ИФН- $\gamma$  (в 10 раз), ГМ-КСФ (в 2 раза) и ИЛ-10 (почти в 2 раза) с увеличением процентного вклада ИЛ-8 (в 1,4 раза). При развитии пиелонефрита происходило 20-кратное по сравнению с нормой нарастание суммарного содержания цитокинов в моче и увеличение доли ГМ-КСФ, ИЛ-6. Доля ИФН- $\gamma$  и ИЛ-8 в процентном отношении

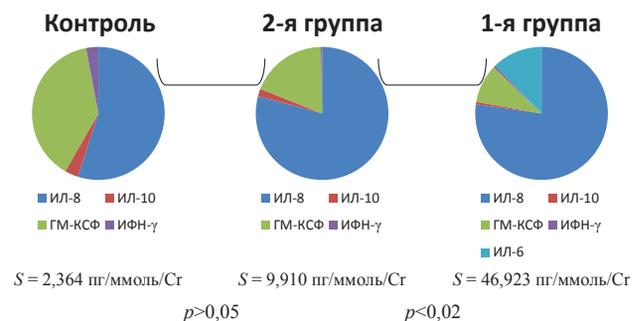


Рис. 2. Спектр мочевых цитокинов при инфекции мочевой системы у детей (в %). (Составлено автором)

не претерпевало существенных изменений в сравнении с детьми 2-й группы (без пиелонефрита).

Значимость повышенных показателей исследуемых цитокинов в моче в качестве диагностических признаков пиелонефрита показана в табл. 2. Чувствительность таких цитокинов, как ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$ , оказалась достаточно низкой ввиду сравнительно редкого обнаружения их повышенных значений, но в случае наличия последних вероятность пиелонефрита была достаточно велика (специфичность 62,07 и 62,07%). Нарастание уровня ИЛ-8, ИЛ-10 и ГМ-КСФ носило более существенный характер в качестве дополнительных критериев пиелонефрита (чувствительность 75,00, 62,50, 56,25% соответственно), и их специфичность была близка к показателям предыдущих цитокинов. Наибольшей диагностической ценностью обладало повышение в моче уровня двух и более цитокинов (чувствительность 81,25%; специфичность 75,86%).

У детей с осложненной инфекцией мочевой системы нарастание содержания цитокинов в моче встречалось чаще, особенно в отношении ГМ-КСФ (в 3,5 раза) и ИЛ-6 (в 2,4 раза). Тем не менее достоверные различия показателей концентрации зарегистрированы только в отношении ГМ-КСФ ( $p < 0,02$ ). Соотношение ИЛ-10/ИФН- $\gamma$  было значительно выше у детей с неосложненной инфекцией мочевой системы (6,88) по сравнению с пациентами, имеющими предшествующую патологию органов мочевой системы (1,84).

Исследование взаимоотношения уровня цитокинов мочи в общей группе детей с инфекцией мочевой системы показало сильную обратную корреляцию содержания ИФН- $\gamma$  с уровнем ИЛ-6 и ИЛ-10 (рис. 3). Сильная положительная корреляция имела место

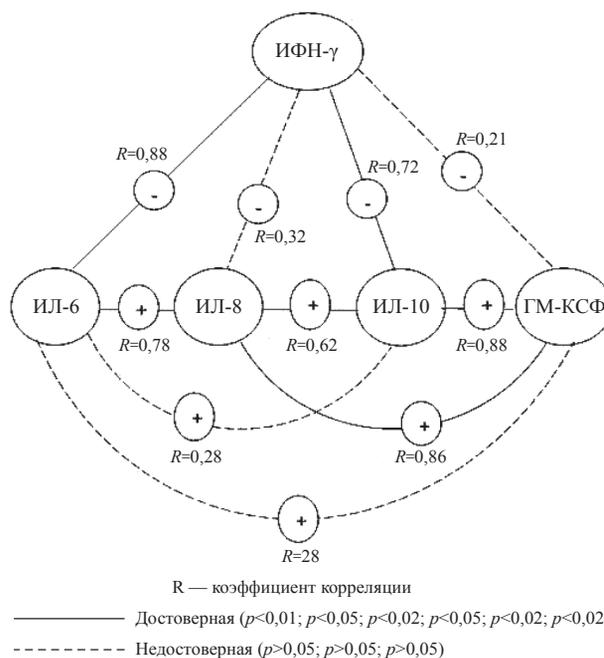


Рис. 3. Коррелятивные связи уровня цитокинов мочи при инфекции мочевой системы у детей (n=29). (Составлено автором)

между уровнем ИЛ-10 и уровнем ГМ-КСФ. Положительные связи зарегистрированы между уровнем ИЛ-8 и уровнем ГМ-КСФ и ИЛ-6 (сильная корреляция), а также с уровнем ИЛ-10 (умеренная корреляция). Остальные взаимосвязи носили недостоверный характер.

**Обсуждение**

Проведенное исследование у детей с инфекцией мочевой системы установило повышение суммарной концентрации цитокинов в моче, достигающее

Таблица 2. Диагностическая ценность определения цитокинов в моче при пиелонефрите

Цитокин		1-я группа (пиелонефрит) n=16	2-я группа (без пиелонефрита) n=13	Чувствительность, %	Специфичность, %
ИЛ-6:	↑	6	1	37,50	62,07
	N	10	12		
ИЛ-8:	↑	12	8	75,00	58,62
	N	4	5		
ИЛ-10:	↑	10	2	62,50	75,86
	N	6	11		
ГМ-КСФ:	↑	9	5	56,25	58,62
	N	7	8		
ИФН- $\gamma$ :	↑	5	—	31,25	62,07
	N	11	13		
Все цитокины:	2 и >	13	4	81,25	75,86
		3	9		

Примечание. ↑ — уровень повышен; N — норма.

20-кратной значимости при поражении почечной паренхимы, что является свидетельством вовлеченности медиаторов иммунной системы в механизмы воспаления органов мочевой системы. Медиана тестируемых ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  находилась ниже порога чувствительности используемого метода, что согласуется с результатами определения указанных цитокинов в сыворотке крови у детей с бактериальными инфекциями [12].

Выявленное повышение концентрации ИЛ-6 у детей с пиелонефритом, в отличие от пациентов с неклассифицируемой инфекцией мочевой системы или циститом (лишь в одном случае), может служить дополнительным диагностическим критерием, что созвучно с более ранними исследованиями [3, 5, 13, 14] и отражает выраженность тубулоинтерстициальных изменений в почке [15]. Патогенетическое участие ИЛ-6 в поражении почек, вероятно, связано с влиянием (совместно с трансформирующим фактором роста- $\beta$ ) на дифференцировку Т-хелперов-17, ответственных за инфильтрацию воспалительными клетками и тканевую деструкцию [16].

В результате бактериальной адгезии на эпителии при инфицировании мочевого тракта помимо ИЛ-6 освобождается другой провоспалительный цитокин — ИЛ-8 [17], обеспечивающий миграцию лейкоцитов и формирование клеточного инфильтрата [18]. В собственных наблюдениях отмечено значительное увеличение концентрации ИЛ-8 в моче, что согласуется с данными других авторов [13, 19]. Тем не менее не представляется возможным отнести указанный цитокин к маркерам почечного поражения ввиду примерно одинаковой частоты высоких значений, независимо от локализации инфекции мочевой системы и малой специфичности данного теста, хотя по статистике уровень ИЛ-8 в моче был значимо выше при пиелонефрите. Этот вывод подтверждается наблюдениями об отсутствии связи уровня ИЛ-8 с выраженностью тубулоинтерстициальных изменений почек [15] и в определенной степени противоречит точке зрения на его значение в качестве предиктора прогрессирования нефросклероза у детей со вторичным пиелонефритом [2].

Третий из провоспалительных цитокинов — ГМ-КСФ обнаружен нами в моче детей с инфекцией мочевой системы впервые, и повышенные значения его концентрации были в большей степени характерны для пиелонефрита. Данный цитокин продуцируется локально под воздействием липосахарида грамотрицательных негативных бактерий [15] и выполняет роль ростового фактора лейкоцитов, моноцитов, дендритных клеток [20, 21]. Именно эти свойства ГМ-КСФ, по-видимому, обуславливают его участие в усилении воспалительного ответа на инфицирующие мочевой тракт уропатогены.

Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 оказался повышенным независимо от степени

вовлечения в патологический процесс почечной паренхимы, хотя частота встречаемости его увеличенных концентраций была в 3 раза выше у детей с пиелонефритом. Он выполняет протективные функции по подавлению иммунопатологии [22], а также воспалительного процесса в межпочечной ткани почек [23], и его содержание в моче снижается по мере нарастания тубулоинтерстициальных изменений [4, 15, 24, 25].

С другой стороны, ИЛ-10 способен снижать резистентность в отношении многих патогенов [22] и стойкое нарастание значений его мочевой концентрации установлено у детей с хроническим пиелонефритом в отличие от пациентов с неинфицированными аномалиями развития почек или циститом [26]. Поэтому нейтрализация ИЛ-10 может оказаться ценным средством усиления иммунного ответа при хронических инфекциях. Примечательно, что продукция ИЛ-10 нарастает при инстиляции мочевого пузыря липосахаридом кишечной палочки [27], а повышение его содержания в моче обнаружено у детей с рефлюксной нефропатией [1, 28].

Частота идентификации ИФН- $\gamma$ , обладающего функциями про- и противовоспалительных цитокинов, была примерно одинаковой как у здоровых детей, так и у пациентов с различными вариантами инфекции мочевой системы. Повышение уровня ИФН- $\gamma$  в моче встречалось только при пиелонефрите (в 1/3 случаев), при этом значения данного цитокина достоверно превышали показатели у детей без признаков воспаления почечной ткани. Эти результаты в определенной степени противоречат другому исследованию у детей с хроническим пиелонефритом, в котором ИФН- $\gamma$  также был идентифицирован в моче, но его уровень достоверно не отличался от нормативов [29].

ИФН- $\gamma$ , продукт Т-хелперов 1-го типа, находится в конкурентных взаимоотношениях с ИЛ-10 из семейства Т-хелперов 2-го типа и определяет развитие иммунитета по клеточному пути с активацией антигенпрезентирующих и фагоцитарных функций макрофагов, а также их микробицидного потенциала через индукцию «кислородного взрыва», тем самым играя важную роль в резистентности ко многим бактериям [30].

Принимая во внимание регуляторную роль Т-клеток, продуцирующих ИЛ-10 и ИФН- $\gamma$ , в резистентности к инфекции или ее персистенции [31], целесообразно в оценке иммунного статуса рассматривать соотношение данных цитокинов, в норме близкое к 1,0 [32]. Выявлено, что у больных с сепсисом исходно этот показатель превышал единицу в основном за счет увеличения продукции ИЛ-10, а по мере выздоровления или при использовании иммуномодуляторов значительно снижался в связи с нарастанием концентрации ИФН- $\gamma$  в отличие от группы сравнения, где он продолжал снижаться [32, 33].

В собственных исследованиях соотношение ИЛ-10/ИФН- $\gamma$  оказалось близко к нормативам при пиелонефрите в отличие от пациентов без локализации мочевой инфекции в почках; у последних оно было почти в 5 раз выше, главным образом за счет сниженного уровня ИФН- $\gamma$ . На наш взгляд, указанная закономерность отражает большую напряженность в случае почечного воспаления первой фазы антибактериального иммунного ответа с преобладанием функций Т-хелперов 1-го типа, тем более что в группе без пиелонефрита уровень ИЛ-10 в моче значимо не отличался. В то же время данные изменения могут создавать предпосылки к развитию иммунопатологии с исходом в нефросклероз ввиду активации клеточных механизмов, ответственных за цитотоксичность и апоптоз.

### Заключение

Таким образом, нами установлено, что при пиелонефрите имеет место 20-кратное нарастание суммарной концентрации изучаемых цитокинов в моче с наибольшим вкладом ИЛ-8, хотя частота его повышенных значений мало отличалась от случаев с неклассифицируемой инфекцией мочевой системы. Встречаемость высоких показателей ГМ-КСФ,

второго по доле в цитокиновом спектре мочи, была примерно одинакова в рассматриваемых группах, несмотря на более высокий уровень при пиелонефрите. Содержание ИЛ-10 в моче значительно чаще (более чем в 3 раза) повышалось при пиелонефрите, чем у больных без такового, что свидетельствует о высокой диагностической ценности этого показателя. Несмотря на относительную редкость повышения концентрации ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  при пиелонефрите (примерно у 1/3 пациентов), они обладали высокой клинической значимостью, так как в случае неклассифицируемой инфекции мочевой системы подобные значения либо не регистрировались вообще (ИФН- $\gamma$ ), либо обнаруживались в единичном наблюдении. Самая высокая чувствительность и специфичность изучаемых цитокинов как критериев пиелонефрита наблюдалась при нарастании продукции двух из них или более. Особенности цитокинового анализа позволяют расширить представление о патогенезе пиелонефритических изменений на стадии острого интестиниального воспаления и тканевой деструкции с участием ИЛ-6, ИЛ-8, ГМ-КСФ, а также с вероятностью участия иммунной агрессии или иммуносупрессии (ИЛ-10/ИФН- $\gamma$ ).

(Конфликт интересов не представлен)

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Williams G., Fletcher J.T., Alexander S.I., Craig J.C. The variability of inflammatory mediators such as cytokines in children with urinary tract infection and vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2015; 31: 1: 179–184.
2. Пекарева Н.А., Чупрова Л.В., Лоскутова С.А. Патогенетическое значение изучения динамики цитокинов при хроническом обструктивном пиелонефрите у детей. *Педиатрия* 2008; 3: 23–27. (Pekareva N.A., Chuprova L.V., Loskutova S.A. Pathogenetic significance of studying the dynamics of cytokines in chronic obstructive pyelonephritis in children. *Pediatrija* 2008; 3: 23–27. (in Russ))
3. Ситникова В.П., Пашкова Ю.В., Ремизов Б.А. Диагностическая ценность исследования уровня цитокинов при нефропатиях у детей. *Мат. X Российского конгресса по детской нефрологии. Медицинский вестник Юга России (Ростов-на-Дону)* 2012; приложение: 83–84. (Sitnikova V.P., Pashkova Yu.V., Remizov B.A. Diagnostic value of research of level of cytokines in nephropathies in children. *Mat. of the X Russian congress on a children's nephrology. Medicinskij vestnik Juga Rossii (Rostov-na-Donu)* 2012; suppl: 83–84. (in Russ))
4. Зорин И.В. Закономерности формирования и прогрессирования тубулоинтерстициального поражения почек у детей. Автореф. дисс. ... д.м.н. Оренбург, 2015; 55. (Zorin I.V. Naturally determined character of forming and progression of tubulointerstitial affection in children. *Avtoref. diss. ... d.m.n. Orenburg*, 2015; 55. (in Russ))
5. Roilidis E., Papachriston F., Gioulekas E. et al. Increased urine Interleukin-6 concentrations correlates with pyelonephritic changes on 99-Tc-dimercaptosuccinic acid scan in neonates with urinary tract infections. *J Infect Dis* 1999; 180: 904–907.
6. Кетлинский С.А., Симбирский А.С. Цитокины. СПб: ООО «Издательство “Фолиант”», 2008; 552. (Ketlinskij S.A., Simbirskij A.S. Cytokines. SPeterburg: ООО «Izdatel'stvo foliant», 2008; 552. (in Russ))
7. Waldherr R., Noronha I.L., Niemir Z. et al. Expression of cytokines and growth factors in human glomerulonephritides. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 471–478.
8. Игнатова М.С. Методы обследования ребенка с патологией органов мочевой системы. *Детская нефрология. Под ред. М.С. Игнатовой. М: МИА, 2011; 109–123. (Ignatova M.S. Methods of examination of children with pathology of organs of the urinary system. In: Children's nephrology. M.S. Ignatova (ed.). Moscow: MIA, 2011; 109–123. (in Russ))*
9. Тებლოვა Л.Т., Кириллов В.И. Вопросы классификации инфекций органов мочевой системы у детей. *Мат. III Конгресса педиатров-нефрологов России. СПб, 2003; 31–34. (Tebloeva L.T., Kirillov V.I. The classification of infection of the urinary system in children. Materials III of the Congress of pediatricians-nephrologists of Russia. SPeterburg, 2003; 31–34. (in Russ))*
10. Длин В.В., Османов И.М., Корсунский А.А., Малкох А.В. Пиелонефрит. В кн.: *Инфекция мочевой системы у детей. Под ред. В.В. Длин. И.М. Османова, О.Л. Чугуновой. М.: ООО «М-Арт», 2011; 133–174. (Dlin V.V., Osmanov I. M., Korsunskij A.A., Malkoch A.V. Pyelonephritis. In: Infection of uric system at children. V.V. Dlin. I.M. Osmanov, O.L. Chugunova (eds). Moscow: ООО «М-Арт», 2011; 133–174. (in Russ))*
11. Naber K.A., Bergman B., Bishop M.C. et al. Guidelines on urinary and Male Genital Tract infections European Association of Urology. 2013; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752870.
12. Маянский Н.А., Мельничук О.С., Филянская Е.Г. и др. Мультиплексный анализ цитокинов у детей с фебрильными инфекциями. *Лабораторная диагностика в педиатрии*

- 2011; 3: 15–19. (Majanskij N.A., Mel'nichuk O.S., Filjanskaja E.G. et al. Multiplex analysis of cytokines in children with febrile infections. *Laboratornaja diagnostika v pediatrii* 2011; 3: 15–19. (in Russ))
13. Козлова В.В. Клинико-патогенетические особенности пиелонефрита у детей и пути повышения эффективности лечения. Автореф. дисс. ... к.м.н. Пермь, 2007; 26. (Kozlova V.V. Clinical-pathogenetic features of pyelonephritis in children and ways to improve the effectiveness of treatment. *Avtoref. diss. ... k.m.n. Perm'*, 2007; 26. (in Russ))
  14. Tullus K., Escobar-Billing R., Fituri O. et al. Soluble receptors to tumor necrosis factor and Interleukin-6 in urine during acute pyelonephritis. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1198–1202.
  15. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г. Тубулоинтерстициальные изменения при хронических заболеваниях почек у детей. М: «Медицина» 2005; 93. (Kartamyshева N.N., Chumakova O.V., Kucherenko A.G. Tubulointerstitial changes in chronic kidney disease in children. Moscow: «Meditsina» 2005; 93. (in Russ))
  16. Holland S.M., Freman A., Bellanti J.A. Immunity to bacteria. *Immunology. Clinical applications in health and disease.* J.A. Bellanti (ed.). US, Bethesda, Maryland, I Care Press 2012; 429–456.
  17. Svanborg C., Agace W., Hedges S. et al. Bacterial adherence and mucosal cytokine production. *Ann NY Acad Sci* 1994; 730: 162–181.
  18. Ragnarsdottir B., Svanborg C. Susceptibility to acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: host-pathogen interaction in urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 2012; doi: 10.1007/S0467-011-208901.
  19. Меркоданова Ю.А. Клинико-диагностическое значение медиаторов воспаления и фиброгенеза при хроническом пиелонефрите у детей. Автореф. дисс. ... к.м.н. Саратов, 2011; 25. (Merkodanova Yu.A. Clinical-diagnostic value of mediators of inflammation and fibrogenesis in chronic pyelonephritis in children. *Avtoref. diss. ... k.m.n. Saratov*, 2011; 25. (in Russ))
  20. Gamble J.R., Elliot M.J., Jaipargas E. et al. Regulation of human monocyte adherence by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7169–7173.
  21. Inaba K., Inaba M., Romani N. et al. Generation of Large numbers of dendritic cells from mouse bone marrow cultures supplemented with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1992; 176: 1613–1702.
  22. Moore R.W., de Wall Malefyt R., Coffman R.L., O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 683–765.
  23. Niemir L.I., Ondracek M., Dworacki G. et al. In situ upregulation of IL-10 reflects the activity of human glomerulonephritides. *Amer J Kidney Dis* 1998; 32: 80–92.
  24. Лучанинова В.Н., Семешина О.В., Маркелова Е.В. и др. Диагностическая значимость ИЛ-10 в моче детей с различными заболеваниями почек. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60: 4: 207–208. (Lutchaniniva V.N., Semeshina O.V., Markelova E.V. et al. Diagnostic significance of urinary IL-10 in children with various diseases of kidney. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2015; 60: 4: 207–208. (in Russ))
  25. Neveus T. Can postpyelonephritic renal scarring be prevent. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1: 187–190.
  26. Пleshkova Е.М. Патогенетические основы биорадикальных и иммунных нарушений в диагностике и лечении инфекций мочевой системы у детей. Автореф. дисс. ... д.м.н. Смоленск, 2014; 48. (Pleshkova E.M. Pathogenetic basis biologically and immune disorders in the diagnosis and treatment of urinary tract infection in children. *Avtoref. diss. ... d.m.n. Smolensk*, 2014; 48. (in Russ))
  27. Olsson L.E., Wheeler M.A., Sessa W.C., Weiss R.M. Bladder instillation and intraperitoneal injection of Escherichia coli lipopoly-saccharide up-regulate cytokines and iNOS in rat urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284: 1203–1208.
  28. Кучеренко А.Г., Паунова С.С., Смирнов И.Е., Хворостов И.Н. Цитокины при некоторых формах obstructивных уропатий у детей. *Вопр соврем педиатр* 2004; 3: 82–83. (Kucherenko A.G., Paunova S.S., Smirnov I.E., Hovorostov I.N. Cytokines in some forms of obstructive uropathies in children. *Voпр sovrem pediatr* 2004; 3: 82–83. (in Russ))
  29. Агафонова Е.В., Велижинская Т.А., Зиятдинова Н.В. Показатели цитокинового профиля при хронических пиелонефритах у детей: клинические параллели. *Новости «Вектор-Бест»* 2008; 47: 5–7. (Agafonova E.V., Velizhinskaja T.A., Zijatdinova N.V. Indicators of cytokine profile in chronic pyelonephritis in children: clinical Parallels. *Novosti «Vektor-Best»* 2008; 47: 5–7. (in Russ))
  30. Shtrichman R., Samuel C.E. The role of gamma interferon in antimicrobial immunity. *Curr Opin Microbiol* 2001; 4: 251–259.
  31. Ярилин А.А. Системы цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. *Иммунология* 1997; 5: 7–14. (Jarilin A.A. System of cytokines and principles of its functioning in norm and pathology. *Immunologija* 1997; 5: 7–14. (in Russ))
  32. Trinchieri G. Regulatory role of T cells producing both interferon gamma and interleukin 10 in persistent infection. *J Exp Med* 2001; 1994: 53–57.
  33. Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Колесникова Н.В. и др. Иммунокорректирующее лечение при инфекциях — вопросы стратегии. В кн.: *Успехи клинической иммунологии и аллергологии*. Под ред. А.В. Караулова. Изд-во «Региональное отделение РАЕН», 2001; 199–227. (Kuznecov V.P., Markelova E.V., Kolesnikova N.V. et al. Immunocorrective treatment for infections — a strategy. In: *Achievements of clinical immunology and allergology*. A.V. Karaulov (ed.). Izdatel'stvo «Regional'noe otdelenie RAEN», 2001; 199–227. (in Russ))

Поступила 01.06.2016  
Received on 2016.06.01

## Туберкулез и сопутствующие заболевания у детей во временном и возрастном аспектах

М.А. Романова<sup>1</sup>, О.В. Антонов<sup>1</sup>, А.В. Мордык<sup>1</sup>, Е.А. Мерко<sup>2</sup><sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет»;<sup>2</sup>КУЗОО «Специализированная детская туберкулезная клиническая больница», Омск, Россия

## Tuberculosis and comorbidity in children in time and age aspects

M.A. Romanova<sup>1</sup>, O.V. Antonov<sup>1</sup>, A.V. Mordyk<sup>1</sup>, E.A. Merko<sup>2</sup><sup>1</sup>Omsk State Medical University; <sup>2</sup>Specialized Children's Tuberculosis Clinical Hospital, Omsk, Russia

**Цель работы:** оценить структуру клинических форм туберкулеза и сопутствующей патологии у детей во временном и возрастном аспектах. Выделены 4 группы детей, заболевших туберкулезом в период 1995–1999 гг. ( $n=149$ ), 2001–2005 гг. ( $n=429$ ), 2006–2010 гг. ( $n=385$ ) и 2011–2015 гг. ( $n=350$ ).

Изолированное поражение органов дыхания туберкулезом встречалось в 1-й группе в 96,6% случаев, во 2-й — в 83%, в 3-й — в 87,6%, в 4-й — в 92,6% ( $\chi^2=28,418$ ,  $p=0,000$ ). Генерализованный туберкулез диагностирован в 1–4-й группах соответственно у 2, 5,1, 8,8, 5,1% детей ( $\chi^2=10,821$ ,  $p=0,016$ ). Сопутствующая патология выявлена соответственно у 49, 73,2, 88,1 и у 80,3% детей ( $\chi^2=97,985$ ,  $p=0,000$ ). У детей в возрасте 12–14 лет преобладала патология сердечно-сосудистой системы (42,1%;  $\chi^2=27,678$ ;  $p=0,000$ ). Во временном аспекте за 20 лет у детей, больных туберкулезом, стали в 2 раза чаще выявлять сопутствующую патологию, что может быть связано не только с улучшением качества диагностики, но и со снижением уровня здоровья детей. В плане наличия сопутствующей патологии более уязвимы дети раннего возраста.

**Ключевые слова:** дети, туберкулез, сопутствующая патология, соматическая патология, периоды детства.

**Для цитирования:** Романова М.А., Антонов О.В., Мордык А.В., Мерко Е.А. Туберкулез и сопутствующие заболевания у детей во временном и возрастном аспектах. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 89–92. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-89-92

**Objective:** to assess the pattern of clinical forms of tuberculosis and concomitant pathology in children in time and age aspects. Four groups of children who had fallen ill with tuberculosis in 1995–1999 ( $n=149$ ), 2001–2005 ( $n=429$ ), 2006–2010 ( $n=385$ ), and 2011–2015 ( $n=350$ ) were identified. In Groups 1, 2, 3, and 4, isolated respiratory organ injury involved by tuberculosis was found in 96.6, 83.0, 87.6, and 92.6% of cases, respectively ( $\chi^2=28.418$ ;  $p=0.000$ ). In Groups 1–4, generalized tuberculosis was diagnosed in 2, 5.1, 8.8, 5.1% of children, respectively ( $\chi^2=10.821$ ;  $p=0.016$ ). Comorbidity was detected in 49.0, 73.2, 88.1, and 80.3%, respectively ( $\chi^2=97.985$ ;  $p=0.000$ ). Cardiovascular disease was prevalent in children aged 12–14 years (42.1%) ( $\chi^2=27.678$ ;  $p=0.000$ ). In the time aspect of over 20 years, the children with tuberculosis were twice more frequently found to have comorbidity, which may be related not only to the better quality of diagnosis, but also to decreased health levels in the children. Infants were more vulnerable in the context of comorbidity.

**Keywords:** children, tuberculosis, comorbidity, somatic disease, periods of childhood.

**For citation:** Romanova M.A., Antonov O.V., Mordyk A.V., Merko E.A. Tuberculosis and comorbidity in children in time and age aspects. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 89–92 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-89-92

Соматическая патология весьма распространена среди детского населения, значительная часть ее имеет хроническое течение [1, 2]. Туберкулез, как принято считать, социально зависим [3], и дети — не только невольные участники процесса, но и источник истинных показателей заболеваемости [4, 5]. Имеются основания полагать, что сопутствующая патология способствует возникновению заболевания и отягощает течение туберкулеза [6–8].

Со временем меняются подходы не только к диагностике туберкулеза у детей, которая стала более совершенной благодаря внедрению аллергена

туберкулезного рекомбинантного и мультиспиральной компьютерной томографии [5], но и к выявлению разнообразной соматической патологии с помощью современных методов обследования [7]. Следует предположить, что частота выявления той или иной патологии у детей должна измениться в последние годы не только в связи с ухудшением здоровья детского населения, но и с совершенствованием диагностики. Представляется актуальным оценить тенденции изменения структуры клинических форм туберкулеза и сопутствующей ему патологии во временном аспекте, учитывая особенности возраста детей [9].

**Цель:** оценить структуру клинических форм туберкулеза и сопутствующей патологии у детей во временном и возрастном аспектах для последующего совершенствования их ведения фтизиатрами и педиатрами.

**Характеристика детей и методы исследования**

На базе Специализированной детской туберкулезной клинической больницы проведено ретроспективное исследование среди детей 0–14 лет

© Коллектив авторов, 2016

**Адрес для корреспонденции:** Романова Мария Алексеевна — аспирант Омского государственного медицинского университета

Антонов Олег Владимирович — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии того же учреждения

Мордык Анна Владимировна — д.м.н., доцент, зав. кафедрой фтизиатрии и физиохирургии того же учреждения

644043 Омск, ул. Ленина, д. 12

Мерко Елена Александровна — зам. гл. врача по лечебной работе Специализированной детской туберкулезной клинической больницы

644060 Омск, ул. Крыловская, д. 52

с активным туберкулезом. По временному признаку сформированы группы сравнения: 1-я группа — дети, заболевшие туберкулезом в 1995–1999 гг. ( $n=149$ ), 2-я группа — в 2001–2005 гг. ( $n=429$ ), 3-я группа — в 2006–2010 гг. ( $n=385$ ) и 4-я группа — в 2011–2015 гг. ( $n=350$ ). Распределение детей по возрасту в сравниваемых группах позволило выявить достоверные различия. Так, доля детей раннего возраста увеличилась в последний сравниваемый пятилетний период: в 1-й группе их было 26,2%, во 2-й — 14%, в 3-й — 20,5%, в 4-й — 29,1% ( $\chi^2=28,796$ ;  $p=0,000$ ). Количество дошкольников наоборот снижалось в последние годы: в 1-й группе их доля составила 37,6%, во 2-й — 24,2%, в 3-й — 32,4% и в 4-й — 22% ( $\chi^2=19,786$ ;  $p=0,000$ ). Количество детей начального школьного возраста также претерпевало изменения по пятилетним периодам: в 1-й группе — 36,2%, во 2-й — 36,8%, в 3-й — 24,6%, в 4-й — 30,9% ( $\chi^2=15,73$ ;  $p=0,002$ ). По среднему школьному возрасту у детей 1-й группы данные отсутствуют, во 2-й группе их было 24,9%, в 3-й — 20,3%, в 4-й — 18% ( $\chi^2=5,479$ ;  $p=0,065$ ). Распределение детей в сравниваемых временных группах по полу позволило выявить тенденцию к постепенному уменьшению количества мальчиков среди больных туберкулезом. Так, в 1-й группе их количество составляло 62,4%, во 2-й — 55%, в 3-й — 51,6%, в 4-й — 48,3%. Максимальный подъем социального неблагополучия в семьях — 67,5% ( $n=260$ ) пришелся на 2006–2010 гг., немного лучше ситуация в 2001–2005 гг. — такие дети составили 59% ( $n=253$ ). В последний сравниваемый пятилетний период (2011–2015) туберкулез чаще выявлялся у детей из социально дезадаптированных семей — 54% ( $n=189$ ), в первый пятилетний период (1995–1999) ситуация противоположна — детей из социально дезадаптированных семей было 27,5%, из социально благополучных — 72,5% ( $\chi^2=71,981$ ;  $p=0,000$ ).

Статистическая обработка данных проведена программой Биостат версия 4.03, а также при помощи пакета программ Microsoft Office. Качественные признаки обработаны непараметрическими методами с определением критерия Пирсона  $\chi^2$ .

## Результаты и обсуждение

Рассматривая локализацию туберкулезного процесса, следует отметить, что изолированное поражение органов дыхания встречалось наиболее часто во всех группах сравнения: в 1-й группе — в 96,6% случаев, во 2-й — в 83%, в 3-й — в 87,6%, в 4-й — в 92,6% ( $\chi^2=28,418$ ;  $p=0,000$ ). Среди форм туберкулеза (см. таблицу) на первое место выходил туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, который в 1-й группе диагностирован у 86,8% ( $n=125$ ) детей, во 2-й — у 60,1% ( $n=258$ ), в 3-й — у 64,8% ( $n=250$ ), в 4-й — у 67,3% ( $n=218$ ),  $\chi^2=19,581$ ;  $p=0,000$ . Второй по частоте формой туберкулеза, установленной у детей, был первичный туберкулезный комплекс: в 1-й группе — у 13,2% ( $n=19$ ), во 2-й — у 17,2% ( $n=74$ ),

в 3-й — у 14,2% ( $n=48$ ), в последний временной период (4-я группа) первичный туберкулезный комплекс стал встречаться чаще — у 24,4% ( $n=79$ ). Вторичные формы туберкулеза не представлены только в 1-й группе. Прослеживается слабое возрастание доли очагового туберкулеза: так, во 2-й группе она составила 1,2% ( $n=5$ ), в 3-й — 1,5% ( $n=5$ ) и в 4-й — 2,2% ( $n=7$ ),  $\chi^2=0,702$ ;  $p=0,704$ . Инфильтративный туберкулез легких во 2-й группе выявлен у 3% ( $n=13$ ) детей, в 3-й — у 8,8% ( $n=30$ ), в 4-й — у 3,7% ( $n=12$ ),  $\chi^2=11,943$ ;  $p=0,003$ . Туберкулезный плеврит во 2-й группе встречался в 1,4% ( $n=6$ ) случаев, в 3-й — в 1,2% ( $n=4$ ), в 4-й — в 1,2% ( $n=4$ ),  $\chi^2=0,391$ ;  $p=0,822$ . Туберкулома диагностирована в 3-й группе у 0,3% ( $n=1$ ) детей, в 4-й группе — у 0,9% ( $n=3$ ),  $\chi^2=4,946$ ;  $p=0,234$ . Изолированное поражение бронха туберкулезом встречалось у 0,9% ( $n=3$ ) детей в 4-й группе. Отдельно следует отметить, что диагноз туберкулезной интоксикации зафиксирован у одного ребенка во 2-й группе (см. таблицу).

Генерализация туберкулезного процесса встречалась с разной частотой, в начале периодов наблюдения имела тенденцию к росту, затем к снижению. Так, в 1-й группе генерализованный туберкулез диагностирован у 2% ( $n=3$ ) детей, во 2-й — у 5,1% ( $n=22$ ), в 3-й — у 8,8% ( $n=34$ ), в 4-й — у 5,1% ( $n=18$ ),  $\chi^2=10,821$ ;  $p=0,016$ .

Внелегочный туберкулез представлен разнообразными локализациями и составлял в 1-й группе 1,3% (у 1 ребенка туберкулез почек и у одного — кожи) случаев, во 2-й — 11,7% (у 8 — туберкулез костей, у 7 периферических лимфоузлов, у 29 мочевыделительной системы, у 6 абдоминальный туберкулез), в 3-й группе — 3,6% (у 1 ребенка туберкулез кожи, у 9 мочевыделительной системы, у 3 поражение костей и у 1 периферических лимфоузлов), в 4-й — 2,6% (9 случаев туберкулеза почек),  $\chi^2=42,972$ ;  $p=0,000$ .

Сопутствующая патология в 1-й группе выявлена у 49% ( $n=73$ ) детей, во 2-й — у 73,2% ( $n=342$ ), в 3-й — у 88,1% ( $n=342$ ), в 4-й — у 80,3% ( $n=281$ ),  $\chi^2=97,985$ ;  $p=0,000$ . Нагрузка сопутствующей патологией была наиболее велика у детей 0–3 лет — 71,8% ( $n=28$ ), 84,1% ( $n=53$ ), 92,4% ( $n=73$ ), 85,3% ( $n=87$ ) соответственно по группам ( $\chi^2=8,848$ ;  $p=0,04$ ). Дошкольники, больные туберкулезом, имели разнообразную сопутствующую патологию — 39,3% ( $n=22$ ), 69% ( $n=80$ ), 87,2% ( $n=109$ ), 74% ( $n=57$ ) соответственно в 1–4-й группе ( $\chi^2=44,39$ ;  $p=0,000$ ); младшие школьники (7–11 лет) — 42,6% ( $n=23$ ), 69,8% ( $n=120$ ), 86,3% ( $n=82$ ), 76,9% ( $n=83$ ) соответственно ( $\chi^2=34,346$ ;  $p=0,000$ ). Больные туберкулезом дети 12–14 лет сопутствующую патологию имели во 2-й группе 76,7% ( $n=89$ ) случаев, в 3-й — 87,6% ( $n=78$ ), в 4-й — 85,7% ( $n=54$ ) ( $\chi^2=4,752$ ;  $p=0,093$ ).

Пик заболеваемости со стороны сердечно-сосудистой системы у детей, больных туберкулезом, пришелся на период 2006–2010 гг. (3-я группа), когда она

Таблица. Структура клинических форм туберкулеза в группах, абс. (%)

Клиническая форма	1-я группа (1995–1999 гг.)	2-я группа (2001–2005 гг.)	3-я группа (2006–2010 гг.)	4-я группа (2011–2015 гг.)	$\chi^2$	<i>p</i>
Туберкулезная интоксикация	0	1 (0,2)	0	0	2,065	0,765
<b>ТОД</b> <b>В том числе:</b>	144 (96,6)	356 (83)	338 (87,6)	324(92,6)	28,418	0,000
ТВЛУ	125 (86,8)	258 (60,1)	250 (64,8)	218(67,3)	21,042	0,000
ПТК	19 (13,2)	74 (17,2)	48 (14,2)	79(24,4)	15,087	0,002
очаговый	0	5 (1,2)	5 (1,5)	7(2,2)	0,702	0,704
инфильтративный	0	13 (3)	30 (8,8)	12 (3,7)	11,943	0,003
туберкулез бронха	0	0	0	3 (0,9)	8,282	0,052
казеозная пневмония	0	0	0	1 (0,3)	2,756	0,586
туберкулема легких	0	0	1 (0,3)	3 (0,9)	4,946	0,234
туберкулезный плеврит	0	6 (1,4)	4 (1,2)	4 (1,2)	0,391	0,822
<b>Внегочный туберкулез</b> <b>В том числе:</b>	2 (1,3)	50 (11,7)	14 (3,6)	9 (2,6)	42,972	0,000
мочевой системы	1 (0,7)	29 (58)	9 (64,3)	9 (100)	18,609	0,000
периферических лимфоузлов	0	7(14)	1 (7,1)	0	11,255	0,013
костей и суставов	0	8 (16)	3 (21,4)	0	9,687	0,027
абдоминальный	0	6 (12)	0	0	12,434	0,008
кожи и подкожной клетчатки	1 (0,7)	0	1 (7,1)	0	4,118	0,334
<b>Генерализованный туберкулез</b> <b>В том числе:</b>	3 (2)	22 (5,1)	34 (8,8)	18 (5,1)	10,821	0,016
менингоэнцефалит	0	1(4,5)	3 (8,8)	1 (5,6)	2,5	0,648
диссеминированный ТЛ	0	2 (9,1)	1 (2,9)	3 (16,7)	2,251	0,713
врожденный туберкулез	0	0	1 (2,9)	0	2,406	0,672
сочетание ТОД и внегочного	3(100)	19 (86,4)	29 (85,3)	14 (77,8)	9,045	0,037
<b>Всего</b>	149 (100)	429 (100)	386 (100)	350 (100)		

Примечание. ТОД — туберкулез органов дыхания; ТВЛУ — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов; ПТК — первичный туберкулезный комплекс; ТЛ — туберкулез легких.

встречалась у 35,5% ( $n=125$ ), в 2001–2005 гг. (2-я группа) — у 29,2% ( $n=100$ ), в 2011–2015 гг. (4-я группа) — у 24,9% ( $n=70$ ), в 1995–1999 гг. (1-я группа) — у 4,1% ( $n=3$ ),  $\chi^2=33,884$ ;  $p=0,000$ . Патология пищеварительной системы была наиболее распространена во 2-й группе — у 33% ( $n=113$ ) детей, немного реже в 4-й группе — у 32,7% ( $n=92$ ), в 3-й группе — у 28,7%, в 1-й — у 19,2% ( $n=14$ ),  $\chi^2=7,259$ ;  $p=0,084$ . Нарушения опорно-двигательного аппарата с максимальной частотой встречались в 3-й группе — 38,3% ( $n=131$ ), во 2-й группе — 27,2% ( $n=93$ ), в 4-й — 18,5% ( $n=52$ ), в 1-й — 9,6% ( $n=7$ ),  $\chi^2=49,468$ ;  $p=0,000$ . Патология органов дыхания в 1-й группе диагностирована в 12,3% ( $n=9$ ) случаев, в 4-й — в 10,3% ( $n=29$ ), в 3-й — в 5,6% ( $n=19$ ), во 2-й группе — в 3,2%,  $\chi^2=17,268$ ;  $p=0,000$ . Анемия зарегистрирована в 4-й группе у 14,6% ( $n=41$ ) детей, во 2-й — у 8,8% ( $n=30$ ), в 3-й — у 7,6% ( $n=26$ ), в 1-й — у 5,5% ( $n=4$ ),  $\chi^2=11,18$ ;  $p=0,014$ . Заболевания мочеполовой системы чаще встречались во 2-й группе — у 21% ( $n=72$ ) детей, далее в 3-й группе — у 20,8%

( $n=72$ ), в 4-й — у 15,3% ( $n=43$ ) и в 1-й — у 10,9% ( $n=8$ ),  $\chi^2=7,214$ ;  $p=0,085$ . Отклонения нервно-психической сферы в 4-й группе встречались чаще — у 25,6% ( $n=72$ ) детей, чем в другие временные периоды, в 3-й группе — у 21,3% ( $n=73$ ), в 1-й группе — у 20,5% ( $n=15$ ), во 2-й — у 19% ( $n=65$ ),  $\chi^2=4,091$ ;  $p=0,338$ . Патология кожи выявлена в 1-й группе у 10,9% ( $n=8$ ) детей, в 4-й — у 9,3% ( $n=26$ ), во 2-й — у 7,3% ( $n=25$ ), в 3-й — у 3,5% ( $n=12$ ),  $\chi^2=10,585$ ;  $p=0,018$ . В 1-й группе эндокринной патологии у детей, больных туберкулезом, не было, во 2-й группе они составили 10,8%, в 4-й — 6% ( $n=17$ ), в 3-й — 2,9% ( $n=10$ ),  $\chi^2=23,814$ ;  $p=0,000$ . Офтальмопатология диагностирована у 15,7% ( $n=44$ ) детей в 4-й группе, у 14,6% ( $n=50$ ) — во 2-й, у 9% ( $n=31$ ) — в 3-й и у 4,1% ( $n=3$ ) в 1-й группе  $\chi^2=12,475$ ;  $p=0,007$ . Инфекционная патология была представлена гепатитами В и С, ВИЧ-инфекцией, Эпштейна–Барр вирусной инфекцией: в 1-й группе — 4,1% ( $n=3$ ), в 4-й — 3,2% ( $n=9$ ), в 3-й — 2,9% ( $n=10$ ), во 2-й — 1,8% ( $n=6$ ),  $\chi^2=2,054$ ;  $p=0,768$ .

В возрастной группе детей 0–3 лет ведущую позицию занимала патология нервно-психической сферы, на долю которой пришлось 37,8% ( $\chi^2=54,523$ ;  $p=0,000$ ), также именно в этой возрастной группе велика роль анемий (19,9%),  $\chi^2=36,419$ ;  $p=0,000$ . У дошкольников лидировали заболевания пищеварительной системы — 36,9% ( $\chi^2=28,3$ ;  $p=0,000$ ), опорно-двигательного аппарата — 26,5% ( $\chi^2=11,261$ ;  $p=0,013$ ), мочеполовой системы — 21,3% ( $\chi^2=9,17$ ;  $p=0,035$ ), нервно-психической сферы — 20,9%. Дети 7–11 лет наиболее подвержены нарушениям пищеварительной системы (37,3%), болезням сердечно-сосудистой системы (28,6%), заболеваниям опорно-двигательного аппарата (26,6%). У детей 12–14 лет преобладала патология сердечно-сосудистой системы (42,1%),  $\chi^2=27,678$ ;  $p=0,000$ , опорно-двигательного аппарата (35,3%), пищеварительной (19,5%) и мочеполовой систем (19%).

### Заключение

Структура клинических форм туберкулеза у детей во временном аспекте претерпела за 20-летний период некоторые значимые изменения: появились и стали чаще диагностироваться вторичные формы

туберкулеза, увеличилась доля генерализованных процессов. Во временном аспекте за 20 лет у детей, больных туберкулезом, стали в 2 раза чаще выявлять сопутствующую патологию, что может быть связано не только с улучшением качества диагностики, но и со снижением уровня здоровья детей. В плане наличия сопутствующей патологии более уязвимы дети раннего возраста, менее уязвимы — дошкольники.

Нарушения нервно-психической сферы практически одинаково часто встречались на протяжении 1995–2015 гг., соответственно дети с данной патологией имеют повышенную вероятность возникновения туберкулеза. В последние годы возросла доля анемий, заболеваний органов дыхания, пищеварения, эндокринной системы, заболеваний кожи и глаз. Но есть тенденция к снижению частоты нарушений опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, мочеполовой системы. Тем не менее необходимо проявлять настороженность в плане заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей 12–14 лет и заболеваний пищеварительной системы у детей 7–11 лет, что важно на госпитальном этапе лечения в детской противотуберкулезной больнице.

(Конфликт интересов не представлен)

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранов А.А. Заболеваемость детского населения России (итоги комплексного медико-статистического исследования). Здоровоохранение Российской Федерации 2012; 5: 21–26. (Baranov A.A. Incidence of the children's population of Russia (results of complex medico-statistical research). Zdravookhranenie Rossijskoj Federatsii 2012; 5: 21–26. (in Russ))
2. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации. Педиатрия 2012; 91: 3: 9–15. (Baranov A.A. State of health of children in the Russian Federation. Peditriya 2012; 91: 3: 9–15. (in Russ))
3. Иванова О.Г., Мордык А.В., Пузырева Л.В. и др. Эффективность мероприятий по выявлению туберкулеза органов дыхания в Омской области. Кубанский научный медицинский вестник 2011; 4: 102–104. (Ivanova O.G., Mordyk A.V., Puzyreva L.V. et al. Efficiency of actions for detection of tuberculosis of respiratory organs in the Omsk region. Kubanskij nauchnyj meditsinskij vestnik 2011; 4: 102–104. (in Russ))
4. Мордык А.В., Пузырева Л.В., Турица А.А. Характеристика случаев заболевания туберкулезом детей на территории Омской области с 1997 по 2012 г. Биозащита и биобезопасность 2013; 5: 4: 17: 18–20. (Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Turitsa A.A. The characteristic of cases of tuberculosis of children in the territory of the Omsk region from 1997 to 2012. Biozashchita i biobezopasnost' 2013; 5: 4: 17: 18–20. (in Russ))
5. Мордык А.В., Цыганкова Е.А., Пузырева Л.В., Турица А.А. Туберкулез у детей Российской Федерации на современном этапе. Педиатр фармакол 2014; 11: 3: 27–30. (Mordyk A.V., Tsygankova E.A., Puzyreva L.V., Turitsa A.A. Tuberculosis at children of the Russian Federation at the present stage. Peditr farmakol 2014; 11: 3: 27–30. (in Russ))
6. Мордык А.В., Цыганкова Е.А., Подкопаева Т.Г. и др. Факторы риска развития туберкулеза у детей (обзор литературы). Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие 2014; 9: 1: 92–95. (Mordyk A.V., Tsygankova E.A., Podkopaeva T.G. et al. Risk factors of development of tuberculosis in children (review of literature). Zhizn' bez opasnostej. Zdorov'e. Profilaktika. Dolgoletie 2014; 9: 1: 92–95. (in Russ))
7. Руднева Ю.В., Поркулевич Н.И., Леонтьева Е.С., Мордык А.В. Ультразвуковое исследование в выявлении патологии внутренних органов у детей, больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких 2015; 5: 161–162. (Rudneva Yu.V., Porkulevich N.I., Leont'eva E.S., Mordyk A.V. Ultrasonic research in detection of pathology of internals at the children sick with tuberculosis. Tuberkulez i bolezni legkikh 2015; 5: 161–162. (in Russ))
8. Турица А.А., Мордык А.В., Романова М.А., Леонтьева Е.С. Патология мочевыделительной системы и туберкулез у детей: клинические параллели, влияние на результаты лечения. Известия Самарского научного центра Российской академии наук 2014; 16: 5–4: 1475–1480. (Turitsa A.A., Mordyk A.V., Romanova M.A., Leont'eva E.S. Pathology of an urinary system and tuberculosis at children: clinical parallels, influence on results of treatment. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossijskoj akademii nauk 2014; 16: 5–4: 1475–1480. (in Russ))
9. Цыганкова Е.А., Мордык А.В., Турица А.А. Возрастные проявления туберкулеза у детей. Туберкулез и болезни легких 2014; 91: 8: 111–112. (Tsygankova E.A., Mordyk A.V., Turitsa A.A. Age manifestations of tuberculosis at children. Tuberkulez i bolezni legkikh 2014; 91: 8: 111–112. (in Russ))

Поступила 25.01.2016

Received on 2016.01.25

# Оценка эффективности противотуберкулезной вакцинации у детей, родившихся у женщин с ВИЧ-инфекцией

Н.И. Клевно<sup>1</sup>, Т.А. Севостьянова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ; <sup>2</sup>Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом, Москва, Россия

## Evaluation of the efficiency of antituberculosis vaccination in children born to HIV-infected women

N.I. Klevno<sup>1</sup>, T.A. Sevostyanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Phthiopolmonology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; <sup>2</sup>Moscow Research and Practical Tuberculosis Control Center, Moscow, Russia

Проведено изучение в динамике основных эпидемиологических показателей по иммунизации детей с ВИЧ-инфекцией вакциной БЦЖ (БЦЖ-М). Состояние индуцированного БЦЖ иммунитета и безопасность вакцинации изучены у 376 детей, в том числе у 131 ребенка с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, 141 ребенка с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции, 104 детей, рожденных женщинами с ВИЧ-негативным статусом. Больных туберкулезом из вакцинированных было 60.

Установлено, что вакцинация БЦЖ детей, родившихся у женщин с ВИЧ-инфекцией, но не инфицированных ВИЧ, снижает в 4 раза риск заболевания туберкулезом в раннем возрасте и риск развития диссеминированного туберкулеза (включая менингит) (ОШ=3,78;  $p<0,05$ ). Поствакцинный (БЦЖ) иммунитет (по пробе Манту с 2 ТЕ) выявляется у 71,0% привитых и у 80,0% здоровых детей ( $p>0,05$ ). Вакцинация БЦЖ ВИЧ-инфицированных детей не снижает риск развития диссеминированных процессов: их доля составила среди вакцинированных и не вакцинированных 28,9 и 20,3% соответственно ( $p>0,05$ ). Поствакцинный (БЦЖ) иммунитет определяется лишь у 1/3 (29,7%) привитых на фоне формирования рубчика в 76,9% случаев.

**Ключевые слова:** дети, ВИЧ-инфекция, противотуберкулезная вакцинация.

**Для цитирования:** Клевно Н.И., Севостьянова Т.А. Оценка эффективности противотуберкулезной вакцинации у детей, родившихся у женщин с ВИЧ-инфекцией. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 93–96. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-93-96

The key epidemiological indicators were investigated over time for the bacilli Calmette-Guérin (BCG) (BCG-M) vaccination of HIV-infected children. BCG-induced immunity and vaccination safety were studied in 376 children, including 131 with an established diagnosis of HIV infection, 141 with a perinatal HIV infection contact, and 104 children born to HIV-negative women. There were 60 cases of tuberculosis among the vaccinated.

BCG vaccination of children born to HIV-infected women, but to HIV-uninfected ones was ascertained to show a 4-fold decrease in the risk of tuberculosis at an early age and in that of disseminated tuberculosis (including meningitis) (OR= 3.78;  $p<0.05$ ). BCG postvaccination immunity (for the Mantoux test with 2TE) was detected in 71.0% of the vaccinated and in 80.0% of the healthy children ( $p>0.05$ ). BCG vaccination of the HIV-infected children did not reduce the risk of disseminated processes: their proportion among the vaccinated and the unvaccinated was 28.9 and 20.3%, respectively ( $p>0.05$ ). BCG postvaccination immunity was determined in only one third (29.7%) of the vaccinated in the presence of a small scar in 76.9% of cases.

**Keywords:** children, HIV infection, antituberculosis vaccination.

**For citation:** Klevno N.I., Sevostyanova T.A. Evaluation of the efficiency of antituberculosis vaccination in children born to HIV-infected women. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2016; 61: 5: 93–96 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-93-96

**В** Российской Федерации профилактическое направление медицины наиболее ярко выражено в области борьбы с туберкулезом, где в общей системе профилактических мер ведущее место занимает вакцинация БЦЖ новорожденных. Наиболее противоречивым аспектом туберкулезной вакцины является ее эффективность. К сожалению, в современных условиях отсутствуют объективные унифицированные

критерии оценки состояния поствакцинального иммунитета. Единственными показателями индивидуальной и популяционной состоятельности проведенной вакцинации остаются размер кожного знака и туберкулиновые пробы, хотя они не отражают истинную невосприимчивость к туберкулезу, особенно в случаях отсутствия поствакцинного рубчика и отрицательной реакции на пробу Манту. В целом протективное действие вакцины оценивается по критерию снижения заболеваемости туберкулезом и риска развития диссеминированных процессов [1–4].

Иммунизации детей с ВИЧ-инфекцией вакциной БЦЖ является в настоящее время широко обсуждаемой проблемой; данные литературы противоречивы в отношении не только ее эффективности, но и безопасности. Известно, что даже у практически

© Коллектив авторов, 2016

**Адрес для корреспонденции:** Клевно Надежда Ивановна — д.м.н., вед. н. сотр. отдела туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии

127473 Москва, ул. Достоевского, д. 4

Севостьянова Татьяна Александровна — к.м.н., зав. детским консультативно-диагностическим отделением Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом

355019 Москва, ул. Барболина, д. 3

здоровых детей вакцинация БЦЖ подавляет выработку Т-лимфоцитов примерно в течение 2 мес [5, 6], что может обусловить резкое прогрессирование иммунодефицитного состояния у детей с ВИЧ-инфекцией и повысить риск развития вторичных инфекций, в том числе генерализованной БЦЖ-инфекции [7]. Однако есть и другое мнение — применение вакцины БЦЖ у детей с ВИЧ-инфекцией в период новорожденности безопасно, поскольку для развития супрессии иммунной системы необходимо достаточно длительное время, по крайней мере несколько месяцев [8, 9].

По мнению многих авторов, индуцированный БЦЖ иммунный ответ на уровне Т-лимфоцитов намного ниже у детей с ВИЧ-инфекцией, чем в популяции, что ставит под сомнение эффективность вакцинации БЦЖ и целесообразность ее применения у данной категории детей, в связи с риском развития генерализованных осложнений [10–12]. С другой стороны, опыт противотуберкулезной вакцинации детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией женщин, в Свердловской [5], Иркутской областях [2] показывает эффективность БЦЖ в плане снижения риска инфицирования микобактериями туберкулеза и заболевания туберкулезом.

**Цель исследования:** изучить клиническую и иммунологическую эффективность вакцины БЦЖ (БЦЖ-М) у детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией женщин.

#### Характеристика детей и методы исследования

Состояние индуцированного БЦЖ (БЦЖ-М) иммунитета и безопасность вакцинации изучены у 376 детей. В том числе у 131 ребенка с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции (1-я группа), 141 — с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции (2-я группа), 104 — рожденных женщинами с ВИЧ-негативным статусом (3-я группа). В целом из 376 детей в условиях родильного дома были привиты 37,5%, в возрасте до 18 мес — 43,4%, до 2 лет — 2,9% и старше 2 лет — 15,9% детей. В родильном доме были привиты практически все дети (90,4%).

Для оценки напряженности поствакцинного процесса использовали традиционные критерии: наличие рубчика в месте введения вакцины БЦЖ и положительная реакция на пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л (выявление гиперчувствительности замедленного типа в ответ на введение вакцинного штамма микобактерии туберкулеза). Безопасность вакцины оценивали по возникновению общих реакций (повышение температуры тела выше 38°C, появление симптомов интоксикации) и осложнений в ответ на введение БЦЖ.

Клиническая эффективность туберкулезной вакцины изучена у больных туберкулезом детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией женщинами, в сравнении с детьми, не получившими вакцину БЦЖ.

Из наблюдаемых нами 263 детей, больных туберкулезом, рожденных женщинами с ВИЧ-инфекцией, вакцинированных вакциной БЦЖ или БЦЖ-М оказалось 60 (29,1%), в том числе 45 (75%) детей имели ВИЧ-инфекцию, 15 (25%) — перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции. Видимо, ВИЧ-инфицированные женщины, дети которых родились с ВИЧ-инфекцией, реже наблюдались во время беременности и чаще поступали в родильное отделение без установления ВИЧ-статуса. В большинстве случаев дети, рожденные женщинами с ВИЧ-инфекцией, были вакцинированы БЦЖ (БЦЖ-М) в условиях родильного дома на 3–7-е сутки жизни — их доля составила 75% от всех вакцинированных. Среди вакцинированных детей доля больных туберкулезом была наибольшей (60%) в возрасте 3–6 лет.

#### Статистический анализ полученных результатов

Обработка материала проводилась с использованием программы Microsoft Office Word, Excel 2007 с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Для числовых (количественных) данных использовали статистические критерии: среднее арифметическое значение и его стандартное отклонение ( $M \pm m$ ); 95% доверительный интервал (ДИ) для разницы средних. Для качественных данных использовали статистические критерии: доли (%), 95% ДИ; для двух независимых групп отношение шансов (ОШ), 95% ДИ для отношения шансов. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Наши данные подтвердили клиническую эффективность вакцины БЦЖ (БЦЖ-М) у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции: у вакцинированных детей, в отличие от непривитых, не было выявлено случаев диссеминированного туберкулеза и туберкулезного менингита, риск развития, которых был значительно выше у детей раннего возраста (0–2 года) в сравнении с детьми старше 2 лет (ОШ=3,08; 95% ДИ 1,5–17,3;  $p < 0,05$ ). Вакцинация БЦЖ снижала риск раннего инфицирования микобактерией туберкулеза и заболевания туберкулезом детей в раннем возрасте (ОШ=4,07; 95% ДИ 1,19–8,59; ОШ=3,16; 95% ДИ 1,06–15,97;  $p < 0,05$ ). Кроме того, вакцинация способствует более благоприятному (не осложненному) течению туберкулезного процесса по сравнению с невакцинированными детьми (86,6 и 61% соответственно; ОШ=1,83; 95% ДИ 1,02–23,95;  $p < 0,05$ ).

В то же время вакцина БЦЖ (БЦЖ-М) у ВИЧ-инфицированных детей не обладала выраженной клинической эффективностью: доля больных с диссеминированными (включая менингит) процессами среди вакцинированных и невакцинированных детей достоверно не различалась (28,9 и 20,3%;

$p > 0,05$ ); с одинаковой частотой диссеминированный туберкулез развивался у детей, вакцинированных и не вакцинированных БЦЖ (БЦЖ-М) в раннем возрасте, — в 4,4 и 4,7% соответственно ( $p > 0,05$ ). Риск развития диссеминированных процессов у детей, больных ВИЧ-инфекцией, в большей степени был связан не с вакцинацией БЦЖ, а с длительностью течения самой ВИЧ-инфекции: с увеличением возраста детей нарастала доля больных с диссеминированным туберкулезом среди как детей вакцинированных, так и не вакцинированных БЦЖ детей.

Можно говорить об умеренном клиническом эффекте туберкулезной вакцины у детей раннего возраста при отсутствии иммунодефицита: частота осложнений первичного туберкулеза была ниже у вакцинированных детей — 6,7% против 17,2% среди невакцинированных детей (ОШ=0,32; 95% ДИ 0,2–7,55).

Анализ иммунологической эффективности БЦЖ (БЦЖ-М) показал (см. рисунок): рубчик в месте введения вакцины регистрировали практически у всех детей: в 3-й группе — у 83%, во 2-й группе — у 77,5%, в 1-й группе — у 76,9% ( $p > 0,05$ ). При этом, как следует из рисунка, значительно различались результаты туберкулиновых проб у детей с ВИЧ-инфекцией и без таковой. У детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин, но не инфицированных ВИЧ (2-я группа), частота положительных реакций достоверно не отличалась от показателей у детей 3-й группы (здоровые): 71 и 80% соответственно ( $p > 0,05$ ). У ВИЧ-инфицированных детей (1-я группа) положительную реакцию на пробу Манту с 2 ТЕ регистрировали лишь в 1/3 случаев (29,7%), это в 2,7 раза реже, чем в 3-й группе, и в 2,5 раза реже, чем в группе детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции ( $p < 0,01$ ). Чувствительность к туберкулину была умеренной: среднее значение диаметра папулы составило  $6,3 \pm 0,7$  мм.

Таким образом, анализ иммунологической эффективности проведенной вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М (оцениваемой по наличию рубчика как местного

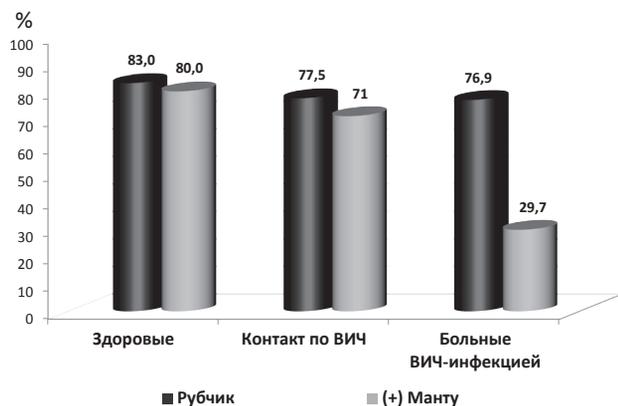


Рисунок. Иммунологическая эффективность БЦЖ (БЦЖ-М) у детей с ВИЧ-инфекцией.

компонента на специфический раздражитель и по появлению положительной реакции на туберкулин — гиперчувствительности замедленного типа как звена иммунного ответа на введение живых микобактерий вакцинного штамма) позволяет утверждать, что ВИЧ-статус матери — при отсутствии инфицирования ребенка — не оказывает иммуносупрессивного влияния на постнатальное развитие иммунной системы. Такие дети по своим клинико-иммунологическим реакциям на вакцинацию БЦЖ не отличаются от здоровых. В то же время, несмотря на способность В-лимфоцитов продуцировать антитела (у 30% реакция на введение туберкулина положительная), видимо, в связи с подавлением хелперной функции CD4-лимфоцитов, дети с ВИЧ-инфекцией не могут формировать специфический иммунный ответ на том же уровне, что и дети без ВИЧ-инфекции. Формирование рубчика происходит за счет воспалительных изменений в коже, связанных с внутрикожным введением взвеси живой культуры микобактерий (вакцинного штамма), и его наличие не может служить критерием эффективности вакцинации у детей с ВИЧ-инфекцией.

Клинические проявления на введение вакцины БЦЖ в виде симптомов интоксикации, повышения температуры тела не были отмечены ни в одной группе. У одного ребенка, привитого БЦЖ-М в возрасте 1,5 лет после снятия диагноза ВИЧ-инфекции, было зарегистрировано осложнение в виде генерализованной БЦЖ — инфекции с манифестацией тяжелого иммунодефицита и высокой вирусной нагрузки.

## Выводы

1. Вакцинация БЦЖ в периоде новорожденности детей, рожденных от женщин с ВИЧ-инфекцией, но не инфицированных ВИЧ, снижает в 4 раза риск их заболевания туберкулезом в раннем возрасте (ОШ=4,0;  $p < 0,05$ ); предполагает более благоприятное его течение (ОШ=1,83;  $p < 0,05$ ), в 4 раза снижает риск развития диссеминированного туберкулеза и туберкулезного менингита (ОШ=3,78;  $p < 0,05$ ). Поствакцинный (БЦЖ) иммунитет по пробе Манту с 2 ТЕ выявляют у 71,0% привитых (при наличии рубчиков у 77,5%), как и у здоровых детей (80,0 и 83,0% соответственно;  $p > 0,05$ ).

2. Вакцинация БЦЖ ВИЧ-инфицированных детей не снижает риск развития диссеминированных процессов: их доля составила среди вакцинированных и невакцинированных 28,9 и 20,3% соответственно ( $p > 0,05$ ), в том числе и у детей раннего возраста (4,4 и 4,7%;  $p > 0,05$ ). Поствакцинный (БЦЖ) иммунитет определяется лишь у 1/3 (29,7%) привитых на фоне формирования рубчика в 76,9% случаев. Вакцинация БЦЖ относительно безопасна: генерализованная БЦЖ-инфекция отмечена у одного (0,76%) больного.

(Конфликт интересов не представлен)

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Аксенова В.А., Леви Д.Т. Туберкулезные вакцины. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. М, 2011; 18: 371–412. (Aksenova V.A., Levi D.T. TB vaccine. Vaccines and vaccination. National leadership. Moscow, 2011; 18: 371–412. (in Russ))
2. Шугаева С.Н., Петрова А.Г., Киклевич В.Т. и др. Вакцинопрофилактика туберкулеза у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Мат. 1 Всерос. ежегодного конгресса по инфекцион. болезням. Инфекционные болезни 2009; 7: 239. (Shugaeva S.N. Petrova A.G., Kiklevich V.T. et al. Vaccine tuberculosis in children born to HIV-infected mothers. Annual congress on infectious diseases. Infektsionnye bolezni 2009; 7: 239. (in Russ))
3. Митинская Л.А. Вакцинация БЦЖ (настоящее и будущее). Проблемы туберкулеза 1995; 3: 54–58. (Mitinskaya L.A. BCG vaccination (present and future). Problemy tuberkuleza 1995; 3: 54–58. (in Russ))
4. Hesselting A.C., Rabie H., Marais B.J. et al. Bacilli Calmette-Guerin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. Clin Infect Dis. 2006; 42: 548–558.
5. Нечаева О.Б., Скачкова Е.И., Подымова А.С. и др. Эффективность прививок БЦЖ у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Социальные аспекты здоровья населения [Электронный ресурс]: информационно-аналитический вестник. М, 2011; 1: 17: <http://vestnikmednet.ru/content/view/272/30/> (Nechayeva O.B., Skachkova E.I., Podymova A.S. et al. The effectiveness of BCG vaccination in children born to HIV-infected mothers. The social dimension of health [electronic resource]: information-analytical bulletin. Moscow, 2011; 1: 17: <http://vestnikmednet.ru/content/view/272/30/> (in Russ))
6. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, World Health Organization. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Wkly Epidemiologic Rec 2007; 82: 193–196.
7. Mak T.K., Tippi K., Hesselting A.C. et al. Mantoux Making BCG vaccination programmes safer in the HIV era. Lancet 2008; 372: 786–787.
8. Reichman L.B. Why hasn't BCG proved dangerous in HIV-infected patients? JAMA 1998; 261: 3246.
9. Starke J.R. Diagnosis of tuberculosis in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 1095–1096.
10. Mak T.K., Hesselting A.C., Hussey G.D., Cotton M.F. Making BCG vaccination programmes safer in the HIV era. Lancet 2008; 372: 786–787.
11. Tastan Y., Arvas A., Demir G. et al. Influence of bacillus Calmette-Guerin vaccination at birth and 2 months old age on the peripheral blood T-cell subpopulations [gamma/delta and alpha-beta T-cell]. Pediatr Allerg Immunol 2005; 16: 624–629.
12. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Wkly Epidemiol Rec 2007; 82: 21: 193–196.

Поступила 21.06.2016

Received on 2016.06.21

## Дисфункция слуховой трубы у детей после оперативных вмешательств в области носоглотки

А. И. Асманов<sup>1,2</sup>, Н. Д. Пивнева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; <sup>2</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Eustachian tube dysfunction in children after surgical interventions into the nasopharynx

A. I. Asmanov<sup>1,2</sup>, N. D. Pivneva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; <sup>2</sup>Academician Yu. E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Проблема диагностики и коррекции тубарных расстройств остается одной из наименее разрешенных и наиболее сложных в оториноларингологии. Осуществлена оценка функции слуховой трубы у 144 детей с рецидивирующими средними отитами и экссудативным средним отитом после хирургического вмешательства в области носоглотки. Всем детям были выполнены тимпанометрия и диагностическая эндоскопия полости носа и носоглотки. До оперативного вмешательства тимпанограмма типа В была зарегистрирована в 146 (50,69%) случаях, типа С — в 97 (33,68%), типа А — в 45 (15,62%). Через 1 мес после оперативного вмешательства нормализация показателей тимпанометрии была отмечена у 85 (91,39%) детей. Заключение. Наиболее полная диагностическая информация может быть получена при условии проведения различных видов эндоскопии у детей с тубарными дисфункциями. Тимпанометрия является объективным неинвазивным методом оценки функции слуховой трубы, а также критерием оценки эффективности проводимого лечения.

**Ключевые слова:** дети, экссудативный отит, тимпанограмма.

**Для цитирования:** Асманов А. И., Пивнева Н. Д. Дисфункция слуховой трубы у детей после оперативных вмешательств в области носоглотки. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 97–101. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-97-101

The diagnosis and correction of tube disorders remain one of the least resolved and the most difficult problem in otorhinolaryngology. Eustachian tube function was evaluated in 144 children with recurrent otitis media and exudative otitis media after surgical intervention into the nasopharynx. All the children underwent tympanometry and diagnostic endoscopy of the nasal cavity and nasopharynx. Before surgery, types B, C, and A tympanograms were recorded in 146 (50.69%), 97 (33.68%), and 45 (15.62%) cases, respectively. One month after surgery, tympanometry readings became normal in 85 (91.39%) children.

**Conclusion.** The most complete diagnostic information can be obtained during different endoscopic modes in children with tube dysfunctions. Tympanometry is an objective noninvasive method for the assessment of Eustachian tube function and a criterion for the evaluation of the efficiency of the treatment performed.

**Keywords:** children, exudative otitis, tympanogram.

**For citation:** Asmanov A. I., Pivneva N. D. Eustachian tube dysfunction in children after surgical interventions into the nasopharynx. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 5: 97–101 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-97-101

Несмотря на большое количество различных методов исследования функции слуховой трубы, проблема диагностики и коррекции тубарных расстройств остается одной из наименее разрешенных и наиболее сложных в оториноларингологии. Во многом это связано с особенностями анатомического положения и строения слуховой трубы у детей. Дисфункция слуховой трубы является причиной развития рецидивирующих и экссудативных средних отитов у детей.

В литературе встречаются многочисленные обозначения экссудативного среднего отита, такие,

как «серозный отит», «острый средний отит с экссудатом», «рецидивирующий средний отит с экссудатом», «затянувшийся острый средний отит с экссудатом», «клейкое ухо», «голубое ухо» и т.д. Все эти названия отражают либо этиологию процесса, либо отоскопическую картину, либо продолжительность болезни [1]. Однако ни одно из них нельзя считать универсальным, т.е. всесторонне отражающим природу и клинические проявления экссудативного среднего отита. Но все авторы, исследующие это заболевание, единодушны в одном — оно протекает без видимых признаков активного воспаления, сопровождается стойкой дисфункцией слуховой трубы, а в полости среднего уха содержится экссудат, который длительно не рассасывается. Экссудативный средний отит может встречаться у людей разного возраста, но преимущественно у детей дошкольного и младшего школьного возраста [2, 3], чаще болеют мальчики [4].

Особого внимания специалистов заслуживают диагностика и лечение экссудативного среднего отита,

© Коллектив авторов, 2016

**Адрес для корреспонденции:** Асманов Алан Исмаилович — к.м.н., рук. отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа НИКИ педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева, ассистент кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Пивнева Наталья Дмитриевна — к.м.н., ст. н. сотр. отдела, ассистент кафедры

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

протекающего с рецидивами, частота которых составляет, по данным разных авторов, от 10 до 42% [5]. Такой широкий разброс показателей свидетельствует о недостаточной изученности вопросов диагностики и лечения детей с рецидивирующим характером заболевания, а также прогнозирования и профилактики рецидивов. Согласно данным литературы, у детей до 2,5 лет экссудативный средний отит диагностируется в 85% случаев, до 4 лет — в 74%, в 4–6 лет в 9,3%, в 11–14 лет — только в 4,7%, а у взрослых — в 2,5% случаев [6].

При острых катаральных средних отитах вирусной этиологии на фоне тубарной дисфункции с нарушением аэрации среднего уха создаются условия, благоприятные для присоединения бактериальной флоры и затяжного воспаления среднего уха. Частые гнойные отиты в грудном и младшем школьном возрасте, тубоотиты в старшем школьном возрасте могут приводить к повторным экссудативным средним отитам. Источником бактериальной флоры могут быть также аденоидные вегетации.

В качестве ведущего фактора, вызывающего рецидивы заболевания, рассматривается персистенция инфекции в носоглотке. Согласно микробиологическим исследованиям, около 60% всей микрофлоры носоглотки составляют *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Branhamella catarrhalis*, при этом на долю *Streptococcus pneumoniae* приходится около 35% [7, 8].

Закрытие просвета слуховой трубы у детей пассивно и осуществляется за счет эластической соединительной ткани, а открытие происходит во время глотания при помощи мышц: *mm. tensor veli palatini*, *levator veli palatini*, *salpingo-pharyngeus*. Причиной рецидивирования экссудативного среднего отита нередко являются анатомические отклонения или аномалии слуховой трубы.

На основании эндоскопического обследования глоточного устья слуховой трубы выделяют три основных типа ее дисфункции: патологический «рефлюкс» в тимпанальное устье слуховой трубы, обструктивную дисфункцию и «зияющую» слуховую трубу. К причинам, вызывающим указанные состояния слуховой трубы, относят недостаточное развитие тубарных валиков в детском возрасте, врожденную гипоплазию и аплазию тубарного устья при врожденных пороках развития наружного и среднего уха, гипертрофию лимфоидной ткани носоглоточной миндалины, тубарных миндалин, наличие грануляций и кист слуховых труб, посттравматических воспалительных рубцовых процессов, вазомоторные, отечно-катаральные, атрофические туботиты, а также рубцовую деформацию слуховых труб [9–11]. В большинстве случаев к стойкой дисфункции слуховой трубы может приводить наличие аденоидных вегетаций [12–14]. Предложена также ятрогенная гипотеза природы экссудативного среднего отита, согласно которой

экссудат в полостях среднего уха может накапливаться вследствие нерационального лечения острого катарального отита антибиотиками [15, 16].

Таким образом, до настоящего времени не существует единого мнения относительно этиологии и патогенеза экссудативного среднего отита у детей и тем более не установлены точные причины рецидивирования этого заболевания, что затрудняет его лечение.

**Целью** настоящего исследования явилась оценка состояния функции слуховой трубы у детей с экссудативным средним отитом после проведения хирургического вмешательства в области носоглотки.

### Характеристика детей и методы исследования

В оториноларингологическом отделении НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева в период с июля по декабрь 2015 г. обследованы 144 ребенка с рецидивирующими средними отитами и экссудативными средними отитами. Всем детям (288 ушей) было проведено аудиологическое обследование, в частности тимпанометрия, а также эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки. В случае диагностирования у детей клинически значимых изменений носоглотки (гипертрофия тубарных валиков, гипертрофия аденоидной ткани, рубцовые сужения глоточных устьев слуховых труб) было рекомендовано проведение эндоскопической ревизии носоглотки под общей анестезией с целью коррекции нарушений.

Оперативное вмешательство осуществлено 103 пациентам: 47 (45,63%) детям выполнили эндоскопическую шейверную аденотомию, 46 (44,66%) — эндоскопическую деструкцию тубарных валиков, тимпанотомию, 10 (9,71%) — ревизию носоглотки с иссечением рубцовой ткани и моделированием устья слуховой трубы. Полученные результаты оценивались в среднем через 30–40 дней.

### Результаты

В ходе проведения диагностической эндоскопии носоглотки и глоточных устьев слуховых труб наиболее частыми находками были: гипертрофия тубарного валика, гипертрофия и воспаление носоглоточной миндалины, гнойное отделяемое синусогенной природы через устье слуховой трубы (см. рисунок). Реже встречались: рубцовые изменения глоточных устьев слуховых труб, гипоплазия слуховой трубы. Результаты исследования представлены в таблице. При проведении тимпанометрии были получены следующие результаты: тимпанограмма типа В зарегистрирована в 146 (50,7%) случаях, тимпанограмма типа С — в 97 (33,7%), тимпанограмма типа А — в 45 (15,6%).

Через 1 мес после оперативного вмешательства всем детям было проведено аудиологическое обследование. Нормализация показателей тимпанометрии отмечена у 85 (91,4%) детей. У 4 (4,3%) детей до оперативного вмешательства регистрировалась

Таблица. Результаты диагностической эндоскопии полости носа и носоглотки

Эндоскопические находки	Количество обследованных детей	
	абс.	%
Гипертрофия трубных валиков	60	36,58
Гипертрофия носоглоточной миндалины	30	4,89
Воспаление носоглоточной миндалины без выраженной гиперплазии	7	4,27
Низкое положение глоточного устья	9	5,49
Рубцовые изменения в области глоточных устьев слуховой трубы	15	9,15
Гнойное отделяемое в устье слуховой трубы	18	10,98
Лимфоидная ткань в устье слуховой трубы	4	2,44
Гипоплазия слуховой трубы	1	0,61
<b>Всего</b>	<b>144</b>	<b>100</b>

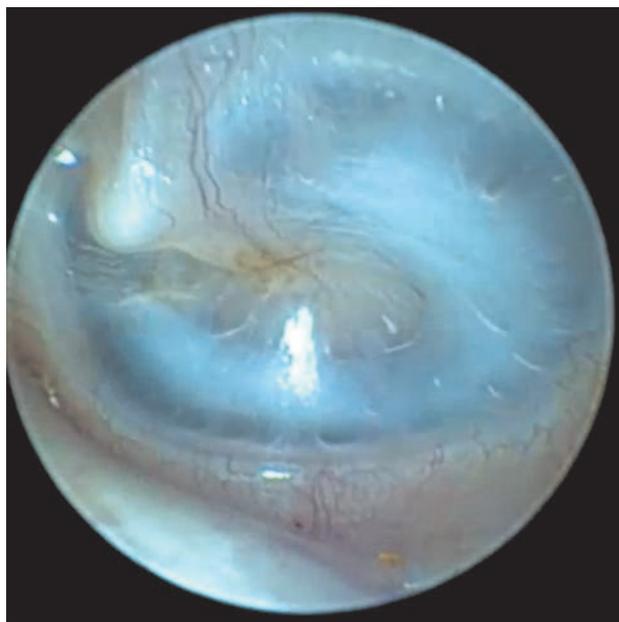


Рисунок. Экссудативный средний отит. Отоскопическая картина.

тимпанограмма типа В, через 1 мес после операции зарегистрирована тимпанограмма типа АС, что расценено как положительная динамика на фоне более грубых нарушений проходимости слуховой трубы и рекомендовано повторное аудиологическое обследование через 3 мес. У 4 (4,3%) детей после аденоидотомии отмечено сохранение признаков дисфункции слуховой трубы в послеоперационном периоде.

### Обсуждение

Существуют различные подходы к диагностике экссудативного среднего отита. Широко распространенным «классическим» методом диагностики заболевания, безусловно, является отоскопия. Наиболее информативным способом оценки слуховой функции по-прежнему остается аудиологическое обследование [17, 18]. R. Metson и соавт. при наблюдении группы детей ( $n=115$ ), страдавших бронхиальной астмой или аллергическим ринитом, установили

у 30% из них отоскопические изменения в среднем ухе, при этом 5% детей имели тимпанограмму типа В, 20% — типа С [19].

Современные световолоконные системы для осмотра носовой полости и носоглотки открыли широкие возможности для диагностики и осуществления различных манипуляций в области глоточного устья слуховой трубы [20]. Общепринятые методы диагностики, в том числе аудиологические, позволяют лишь установить сам факт наличия тубарной дисфункции и ее степень. Эндоскопический контроль обеспечивает четкую визуализацию и оценку глоточного устья слуховой трубы в покое, в процессе глотательных движений, проб Тойнби и Вальсальвы, позволяет проводить диагностические манипуляции, которые являются щадящими и не вызывают травматизацию даже воспаленной слизистой оболочки. Диагностические находки при этом могут быть полиморфными, четко локализованными и зачастую неожиданными.

Характер изменений в среднем ухе также позволяет осуществить эндоскопическое исследование с применением световолоконной оптики. Эндоскопический осмотр глоточного устья слуховой трубы является высокоинформативным и незаменимым методом в общем комплексе обследования и лечения детей с тубарными дисфункциями.

В литературе представлено много исследований, направленных на изучение состояния барабанной полости при экссудативном среднем отите после хирургического вмешательства. В данном случае основным оценочным критерием являлось состояние барабанной перепонки [21]. В других исследованиях основное внимание уделялось не тимпанометрическим данным, а пробе Вальсальвы, а также субъективной оценке состояния пациентов [22–25]. С нашей точки зрения, не менее важно определить, насколько быстро наступают или не наступают изменения в вентиляции полости среднего уха. В данном исследовании основным объективным методом оценки являлись тимпанометрические данные. Диагностированная нами конверсия тимпанограммы в тип А в более

чем 90% случаев подтверждает результаты других исследований [26].

Лимитирующими параметрами нашего исследования являются относительно небольшой объем выборки пациентов, временной интервал обследования после хирургического вмешательства и отсутствие контрольной группы. Мы не можем сказать, насколько зарегистрированные улучшения коррелируют с повышением качества жизни пациентов, а также было ли достигнуто стойкое улучшение их состояния (наличие рецидивов в анамнезе). В будущем с учетом этих условий мы планируем продолжить исследование.

### Заключение

При наличии тубарных дисфункций у детей в подавляющем большинстве случаев выявляются коррелируемые изменения в области носоглотки и глоточного устья слуховой трубы. Эндоскопический

осмотр полости носа и носоглотки — наиболее эффективный метод выявления рино- и синусогенных причин тубарных расстройств. Наиболее полная диагностическая информация может быть получена только при условии проведения различных видов эндоскопии у детей с тубарными дисфункциями. Комплексная оценка патологического состояния требует выполнения дополнительных тестов, осмотров носоглотки и уха.

Патологическое отделяемое часто выявляется даже при отсутствии рентгенологических изменений в носоглотке. Пациентам с экссудативными средними отитами не следует назначать лечение при наличии тубарных расстройств без эндоскопического осмотра глоточного устья слуховой трубы и носоглотки. Методы эндоскопической хирургической коррекции нарушений структур носоглотки являются наиболее эффективными при дисфункции слуховой трубы.

(Конфликт интересов не представлен)

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Милешина Н.А. Возрастные особенности экссудативного среднего отита у детей. Мат. международной научно-практической конференции оториноларингологов. Иркутск, 2002; 232–233. (Mileshina N.A. Age features of SOM in children. Materials of the international scientific and practical conference of otorhinolaryngologists. Irkutsk, 2002; 232–233. (in Russ))
2. Арефьева Н.А., Стратиева О.В. Архитектоника носовой полости в патогенезе экссудативного среднего отита. Патогенетическое лечение экссудативного среднего отита. Информ.-методические указания МЗ Республики Башкортостан. Уфа 1998; 24–25. (Aref'eva N.A., Stratieva O.V. the Architectonics of the nasal cavity in the pathogenesis of exudative otitis media. Pathogenetic treatment of exudative otitis media. Inform.-methodical instructions of Ministry of health of Republic of Bashkortostan. Ufa 1998; 24–25. (in Russ))
3. Перминова Л.Л. Флюктуирующая тугоухость у детей. Актуальные вопросы клинической педиатрии. Свердловск 2005; 104–107. (Perminova L.L. Fluctuating hearing loss in children. Topical issues of clinical pediatrics. Sverdlovsk 2005; 104–107. (in Russ))
4. Хечинашвили С.Н., Голубкова Н.А. Секреторный отит у детей. Журнал ушных, носовых и горловых болезней 2006; 1: 29–32. (Khechinashvili S.N., Golubkova N.A. Secretory otitis media in children. Zhurnal ushnyh, nosovih i gorlovih bolezney 2006; 1: 29–32. (in Russ))
5. Dalchow C.V., Loewenthal M., Kappo N. et al. First results of Endonasal dilatation of the Eustachian tube (EET) in patients with chronic obstructive tube dysfunction. Eur Arch Otorhinolaryngol 2015; 3: 176–178.
6. Brodsky L., Moore L., Stanievich J. The role of Haemophilus influenzae in the pathogenesis of tonsillar hypertrophy in children. J Laryngoscope (St. Louis) 2005; 98: 1055–1060.
7. Brook I. Aerobic and anaerobic bacteriology of adenoids in children: a comparison between patients with chronic adenotonsillitis and adenoid hypertrophy. J Laryngoscope (St. Louis) 2001; 91: 377–382.
8. Lander A. Influence of age, sex and race on Eustachian tube function. Ann Otol Rhinol Laryngol 1985; 94: Suppl: 3: 28–29.
9. Гаращенко Т.И. Диагностическая и лечебная эндоскопия верхних дыхательных путей у детей. Автореф. дисс. ... д.м.н. М., 1996; 25. (Garashchenko T.I. Diagnostic and therapeutic endoscopy of the upper respiratory tract in children. Avtoref. diss. ... d.m.n. Moscow, 1996; 25. (in Russ))
10. Лихтерман Л.И., Потанов А.Ф. Последствия черепно-мозговой травмы. Мед. газета 2003; 43: 12. (Likhтерman L.I., Potanov A.F. Effects of traumatic brain injury. Med gazeta 2003; 43: 12. (in Russ))
11. Тарасов Д.И., Тарасова Г.Д. Причины приобретенной детской тугоухости. Рос вестн перинатол и педиатр 2000; 4: 30–32. (Tarasov D.I., Tarasova G.D. Acquired causes of pediatric hearing loss. Ros vestn perinatol i pediatri 2000; 4: 30–32. (in Russ))
12. Mohammad S. Common Complications Following Ventilation Tube Insertion. Int J Pediatrics 2002; 146: 158.
13. Paradise J.L., Campbell T.F., Dollaghan C.A. et al. Developmental outcomes after early or delayed insertion of tympanostomy tubes. N Engl J Med 2005; 353: 6: 576–586.
14. Pichichero M.E., Poole M.D. Comparison of performance by otolaryngologists, pediatricians, and general practitioners on an otoendoscopic diagnostic video examination. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2005; 69: 3: 361–366.
15. Reidpath D., Glasziou P., Del Mar C. Systematic review of autoinflation for treatment glue ear in children. BMJ 1999; 318: 1177–1178.
16. Rosenfeld R., Bhaya M., Bower C. Impact of tympanostomy tubes on child quality of life. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126: 585–592.
17. Timen G., Kuzik I., Kobzaruk L. et al. The secretory otitis treatment. Ant J Medpractics 2002; 1: 281.
18. Westine J., Giannoni C., Antonelli P. Defining tympanostomy tube plugs. ORL Head Neck Nurs 2002; 20: 3: 11–13.
19. Metson R., Pletcher S.D., Poe D.S. Microdebrider eustachian tuboplasty: A preliminary report. Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 136: 3: 422–427.
20. Wysocka J., Hassmann E., Kasprzycka E. et al. Lymphocyte subpopulations in hypertrophied adenoid in children with otitis media with effusion. Roczn Akad Med Bialymst 2002; 47: 105–112.

21. Schröder S., Lehmann M., Ebmeyer J. et al. Balloon Eustachian Tuboplasty (BET): our experience of 622 cases. Clin Otolaryngol 2015; 7: 123–123.
22. Kivekäs I., Chao W.C., Faquin W. et al. Histopathology of balloon-dilation Eustachian tuboplasty. Laryngoscope 2015; 125: 2: 436–441.
23. Dalchow C.V., Loewenthal M., Kappo N. et al. First results of Endonasal dilatation of the Eustachian tube (EET) in patients with chronic obstructive tube dysfunction. Eur Arch Otorhinolaryngol 2015; 1: 256–258.
24. Catalano P.J., Jonnalagadda S., Yu V.M. Balloon catheter dilatation of Eustachian tube: a preliminary study. Otol Neurotol 2012; 33: 9: 1549–1552.
25. Jurkiewicz D., Bień D., Szczygielski K., Kantor I. Clinical evaluation of balloon dilation Eustachian tuboplasty in the Eustachian tube dysfunction. Eur Arch OtoRhinoLaryngol 2013; 270: 1157–1160.
26. Blair W., Benjamin A.T., Clifton N. Balloon dilation of the eustachian tube: a tympanometric outcomes analysis. J Otolaryngol Head Neck Surg 2016; 45: 13.

Поступила 30.06.2016  
Received on 2016.06.30

## Обогащенные витаминами продукты прикорма в питании детей раннего возраста

В.М. Коденцова

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

### Vitamin-fortified complementary foods for infant nutrition

V.M. Kodentsova

Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

Рацион современной кормящей женщины из натуральных продуктов, адекватный по энерготратам и иногда даже избыточный по калорийности, не способен обеспечить необходимым количеством витаминов организм самой женщины. Содержание витаминов в грудном молоке женщин, недостаточно обеспеченных витаминами, ниже, чем у кормящих матерей, адекватно обеспеченных витаминами. Потребности растущего ребенка, находящегося исключительно на естественном вскармливании женщинами с гиповитаминозом, не могут быть удовлетворены за счет грудного молока. На основании анализа витаминного статуса беременных и кормящих женщин, а также содержания витаминов в грудном молоке матерей с различной обеспеченностью витаминами представлено обоснование целесообразности включения в рацион питания детей первого года жизни обогащенных витаминами и минеральными веществами продуктов прикорма на зерновой основе (каши). Для поддержания витаминного статуса необходимо включать в рацион кормящих женщин витамины и минеральные комплексы или обогащенные витаминами продукты.

**Ключевые слова:** дети раннего возраста; витамины; обогащенные витаминами продукты прикорма; каши.

**Для цитирования:** Коденцова В.М. Обогащенные витаминами продукты прикорма в питании детей раннего возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 102–105. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-102-105

The diet of modern nursing women consisting of natural foods is adequate for the consumption of energy and sometimes excessively caloric can not to provide the organism with the necessary amounts of vitamins. The content of vitamins in breast milk of insufficiently supplied women is less than in nursing mothers, adequate supply of vitamins. The needs of the growing breast-fed child by women with multivitamin deficiency can not to satisfied by means breast milk. Based on the analysis of the vitamin status of pregnant and lactating women, as well as the content of vitamins in breast milk of mothers with various vitamins sufficiency conclusion for inclusion in the diet of infants enriched with vitamins and minerals weaning cereal-based products (cereals) had been made. Vitamin and mineral supplements or vitamin enriched foods must be included in the diet to maintain the vitamin status of lactating women.

**Keywords:** young children; vitamins; vitamin-fortified complementary foods.

**For citation:** Kodentsova V.M. Vitamin-fortified complementary foods for infant nutrition. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2016; 61: 5: 102–105 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-102-105

**В**итамины и микроэлементы (микронутриенты) — незаменимые пищевые вещества, которые поступают с пищей и не синтезируются организмом человека. В отношении витаминов суть понятия «нормы физиологических потребностей» сводится к тому, что это усредненная величина поступления того или иного витамина, достаточная для удовлетворения физиологических потребностей не менее чем 97,5% популяции и призванная обеспечить оптимальную реализацию физиолого-биохимических процессов, закрепленных в гено типе человека. Эти величины устанавливаются на основании научных данных по изучению физиологической потребности, постоянно уточняются и дополняются для того, чтобы обеспечить полноценность питания и свести к минимуму риск возникновения болезней недостаточности.

Молоко матери — идеальный источник микронутриентов для детей первых 6 месяцев жизни.

© Коденцова В.М., 2016

Адрес для корреспонденции: Коденцова Вера Митрофановна — д.б.н., проф., зав. лабораторией витаминов и минеральных веществ Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи 109240 Москва, Устьинский пр., д. 2/14

Согласно результатам исследований (табл. 1), состав грудного молока динамичен, зависит от срока лактации, обеспеченности женщины витаминами и минеральными веществами и может изменяться в течение не только суток, но даже и одного кормления [1]. Это объясняется тем, что секреция витаминов с молоком зависит от питания, обеспеченности женщины этими микронутриентами и срока лактации.

Минимальные концентрации витаминов в грудном молоке (табл. 2) характерны для женщин с дефицитом того или иного витамина (витаминов). Суточная секреция витаминов с женским молоком зависит от их содержания в рационе и коррелирует с их потреблением матерью [5]. Большое влияние на состав грудного молока оказывает индивидуальный характер питания. Ранее считалось, что риск дефицита витамина В<sub>12</sub> возможен только у строгих вегетарианцев, однако в последние годы было показано, что у ово- и лактовегетарианцев, а также лиц, потребляющих небольшое количество мяса, также возможен риск дефицита витамина В<sub>12</sub>.

Недостаточная обеспеченность микронутриентами организма кормящей женщины приводит к снижению секреции микронутриентов с грудным

Таблица 1. Содержание витаминов в грудном молоке [1–4]

Витамин	в 1 л	на 100 ккал
D	4–110 МЕ	0,015–0,4 мкг
A	150–1100 мкг/л	22–160 мкг
E	3,0–4,0 мг (0,5–1,6 мг ТЭ / 1 г ПНЖК)	0,44–0,6 мг
K	0,6–10 мкг	0,09–1,5 мкг
B <sub>1</sub>	150–330 мкг	23–35 мкг
B <sub>2</sub>	275–710 мкг	41–90 мкг
Ниацин	1100–2300 мкг	164–343 мкг
Пантотеновая кислота	480–6700 мкг	269–552 мкг
B <sub>6</sub>	70–310 мкг	10–46 мкг
Фолат	24–141 мкг	3,8–20,9 мкг
B <sub>12</sub>	0,15–1,11 мкг	0,02–0,09 мкг
C	30–100 мг	4,5–15 мг
Биотин	3,8–9 мкг	0,75–1,3 мкг

Таблица 2. Концентрация витаминов в грудном молоке в зависимости от обеспеченности женщин витаминами [1]

Витамин	Необеспеченные витамином	Обеспеченные витамином
Молоко женщин, родивших в срок		
C, мг/л	20–85	35–116
B <sub>1</sub> , мкг/л	23–220	107–637
B <sub>2</sub> , мкг/л	81–358	152–600
Молоко преждевременно родивших женщин		
A, мкг/л	120–630	240–2260
E, мкг/л	1000–3490	1900–4800
B <sub>1</sub> , мкг/л	80–212	130–280
B <sub>2</sub> , мкг/л	22–340	240–790
B <sub>6</sub> , мкг/л	80–120	100–220

молоком, что ведет к недостаточному потреблению микронутриентов у младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании, и, как следствие, к недостаточной обеспеченности микронутриентами организма грудного ребенка. Доказано, что концентрация витаминов в грудном молоке, которым вскармливали обеспеченных витаминами младенцев, выше, чем в грудном молоке, которым кормили необеспеченных витаминами детей.

Исследование витаминного статуса 137 беременных женщин Московского региона показало, что наиболее часто (примерно у 60%) выявлялся сниженный уровень в крови витамина D (<30 нг/мл) и β-каротина (<20 мкг/дл). Доля лиц со сниженным уровнем в сыворотке крови фолиевой кислоты (<3 мкг/л), витаминов А (<30 мкг/дл) и Е (<0,8 мг/дл) была незначительна и составила 4–7%. Всеми 8 изученными витаминами и β-каротином были обеспечены лишь 7% обследованных. Сниженный уровень в сыворотке крови 1–2 витаминов выявлялся у 62%

лиц, недостаток 3 и более витаминов (полигиповитаминоз) — у 31% беременных. Таким образом, наблюдалась типичная для нашей страны картина — одновременная недостаточность витаминов группы В, витамина D и каротиноидов [6–8]. Подобный дефицит отмечается не только весной, но и в летне-осенний период [9] и сочетается с дефицитом кальция, йода, железа и ряда других микронутриентов (цинк, магний). Низкая обеспеченность витаминами характерна и для других регионов.

Основными причинами нарушения полноты и сбалансированности питания являются превышение калорийности рациона по сравнению с энерготратами в условиях недостаточной физической нагрузки, что приводит к избыточной массе тела и развитию ожирения среди детского (до 20%) и взрослого (более 55%) населения, избыточное потребление жира, сахара и соли, недостаточное потребление большинства витаминов групп В, D, С и Е, каротиноидов, а также ряда минеральных веществ.

Даже идеально подобранный рацион взрослых, рассчитанный на 2500 ккал в день, дефицитен по большинству витаминов, по крайней мере, на 20% и не обеспечивает повышенные потребности беременных и кормящих женщин. Кроме этого, существенный вклад вносит использование рационов, не соответствующих принципам рационального питания [10]. По данным Федеральной службы государственной статистики за 2014 г., наблюдается недостаточное потребление населением овощей и фруктов, мясных продуктов и рыбы [11].

Для удовлетворения потребности ребенка в микронутриентах и увеличения объема лактации необходимо дополнительный прием витаминов и минеральных комплексов в период беременности и кормления грудью [3]. Несомненно, материнское молоко является оптимальной пищей для новорожденного, однако по мере роста ребенка его становится недостаточно для полноценного роста и развития.

В качестве первого прикорма ребенка первого года жизни могут быть использованы обогащенные витаминами и минеральными веществами каши промышленного производства. Подробное описание преимуществ использования каш промышленного производства описаны в работе И.Н. Захаровой и соавт. [12].

В нашей стране к продуктам прикорма предъявляются очень жесткие требования. Разработаны документы, регламентирующие формы, дозы витаминов и минеральных веществ (табл. 3).

Согласно Техническому регламенту Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» (ст. 8, п. 12), «при производстве (изготовлении) пищевой продукции для детского питания для детей всех возрастных групп с целью придания специфического аромата и вкуса допускается использовать только натуральные пищевые ароматизаторы (вкусоароматические вещества)». Согласно

требованиям Технического регламента Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» (ст. 8), при производстве (изготовлении) пищевой продукции для детского питания запрещено использование бензойной кислоты и ее солей, кроме того, она не должна содержать подсластителей. Не допускается применение красителей.

Международными регламентами (Scientific Committee on food on revision of essential requirements of infant formulae and follow-on formulae, EC, 2003) установлен верхний безопасный предел уровня витаминов в продуктах прикорма [13, 14]. Верхний предел содержания в продуктах прикорма и смесях ниацина, витамина В<sub>6</sub>, фолиевой и аскорбиновой кислот, для которых существует потенциальная возможность возникновения нежелательных эффектов, был установлен исходя из потребления младенцем массой 5 кг смеси с энергетической ценностью 500 ккал (100 ккал на 1 кг массы тела в сут), содержание витаминов в которой не должно превышать 1/3 от верхнего допустимого уровня потребления для детей 1–3 лет. Максимальное содержание аскорбиновой и фолиевой кислот в смесях может достигать 2–3-кратного превышения по сравнению с величиной рекомендуемого потребления, а ниацина и витамина В<sub>6</sub> — 5-кратного.

Продукты «ФрутоНяня» полностью отвечают национальным и международным требованиям к производству первого прикорма для детей. Сухие каши линейки «Первый выбор» содержат витамины С, Е и РР, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, D<sub>3</sub>, пантотеновую и фолиевую кислоты, биотин, обогащены цинком, йодом, железом. Использование таких обогащенных продуктов в питании детей раннего возраста обеспечит полноценность питания и позволит свести к минимуму риск возникновения болезней недостаточности этих микронутриентов.

Суммируя вышесказанное, следует отметить, что рацион современной кормящей женщины

Таблица 3. Содержание минеральных веществ и витаминов в кашах сухих безмолочных быстрорастворимых (инстантного приготовления) (п.12.2.2.СанПиН 2.3.3.1078-01)

Минеральные вещества	Доза	Диапазон
Натрий	мг, не более	30
Кальций	мг	300–600
Железо	мг	5–12
Йод	мкг	40–80
Витамины:		
Тиамин (В <sub>1</sub> )	мг	0,2–0,6
Рибофлавин (В <sub>2</sub> )	мг	0,3–0,8
Ниацин (РР)	мг	3–8
Аскорбиновая кислота (С)	мг	30–100
Ретинол (А)	мкг-ЭКВ	300–500
Токоферол (Е)	мг	5–10

из натуральных продуктов, адекватный по энерготратам и иногда даже избыточный по калорийности, не способен обеспечить необходимым количеством витаминов организм самой женщины, а следовательно, и потребности растущего ребенка, находящегося на естественном вскармливании.

Для поддержания витаминного статуса необходимо включать в рацион кормящих женщин витамины и минеральные комплексы или обогащенные витаминами продукты [15], а в рацион ребенка вводить продукты прикорма на зерновой основе, обогащенные микронутриентами.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Коденцова В. М., Гмошинская М.В. Насыщенность грудного молока витаминами и ее оптимизация. *Врач* 2015; 1: 68–73. (Kodentsova V.M., Gmshinskaya M.V. Breast milk vitamin profile and its optimization. *Vrach* 2015; 1: 68–73. (in Russ))
2. World Health Organization. The optimal duration of exclusive breastfeeding: Report of an expert consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002; 68.
3. Лукоянова О.Л., Вржесинская О.А., Коденцова В.М. и др. Зависимость витаминного состава грудного молока женщин от приема поливитаминных препаратов в период беременности и лактации. *Вопросы питания* 1999; 4: 24–26. (Lukoianova O.L., Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M. et al. Dependence of vitamin composition of breast milk on multivitamin intake during pregnancy and lactation. *Voprosy pitaniia* 1999; 68: 4: 24–26. (in Russ))
4. Лукоянова О.Л., Вржесинская О.А., Коденцова В.М. и др. Зависимость витаминного состава грудного молока преждевременно родивших женщин от их витаминной обеспеченности. *Педиатрия* 2000; 1: 30–34. (Lukoianova O.L., Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M. et al. Breast milk after premature delivery — dependence of its vitamin compound on maternal vitamins provision *Pediatria* 2000; 1: 30–34. (in Russ))
5. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Оценка витаминного статуса кормящих женщин по содержанию витаминов в грудном молоке. *Бюлл эксп биологии и медицины* 2006; 141: 3: 297–301. (Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Evaluation of the vitamin status in nursing women by vitamin content in breast milk. *Byull ehksp biologii i meditsiny* 2006; 141: 3: 297–301. (in Russ))
6. Бекетова Н.А., Абрамова Т.В., Вржесинская О.А. и др. Витаминный статус беременных женщин г. Химки. *Вопр питания* 2016; 85: 2: Приложение: 155. (Beketova N.A., Abramova T.V., Vrzhesinskaya O.A. et al. Vitamin status of pregnant women from Khimki. *Voprosy pitaniia* 2016; 85: 2: Suppl: 155. (in Russ))
7. Вржесинская О.А., Гмошинская М.В., Переверзева О.Г. и др. Оценка обеспеченности витаминами беременных женщин неинвазивными методами Фарматека. *Репродуктивное здоровье* 2015; 3: 48–50. (Vrzhesinskaya O.A., Gmshinskaya M.V., Pereverzeva O.G. et al. Evaluation of pregnant women vitamins sufficiency by means of noninvasive methods. *Farmateka. Reproductivnoe zdorov'e* 2015; 3: 48–50. (in Russ))
8. Вржесинская О.А., Переверзева О.Г., Гмошинская М.В. и др. Обеспеченность водорастворимыми витаминами и состояние костной ткани у беременных женщин. *Вопр питания* 2015; 84: 3: 70–76. (Vrzhesinskaya O. A., Pereverzeva O.G., Gmshinskaya M.V. et al. Provision with water-soluble vitamins and bone health in pregnant women. *Voprosy pitaniia* 2015; 84: 3: 70–76. (in Russ))
9. Вржесинская О.А., Ильясова Н.А., Исаева В.А. и др. Сезонные различия в обеспеченности витаминами беременных женщин (г. Мценск). *Вопр питания* 1999; 68: 5/6: 19–22. (Vrzhesinskaya O.A., Ilyasov N.A., Isaeva V.A. et al. Seasonal differences in vitamin status of pregnant women (Mtsensk). *Voprosy pitaniia* 1999; 68: 5/6: 19–22. (in Russ))
10. Батулин А.К., Погोजева А.В., Сазонова О.В. Основы здорового питания: образовательная программа для студентов медицинских вузов и врачей Центров здоровья. Методическое пособие. М.: ИПК Право, 2011; 80. (Baturin A.K., Pogozheva A.V., Sazonova O.V. Basics of a healthy diet: educational program for medical students and doctors health centers. Training handbook. Moscow: IPK Pravo, 2011; 80. (in Russ))
11. Лайкам К.Э. Государственная система наблюдения за состоянием питания населения. Федеральная служба государственной статистики. 2014; [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/rosstat/smi/food\\_1-06\\_2.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/rosstat/smi/food_1-06_2.pdf) [доступ 18.03.16]. (Laykam K.E. State system for monitoring the nutritional status of the population. Federal State Statistics Service. 2014. [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/rosstat/smi/food\\_1-06\\_2.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/rosstat/smi/food_1-06_2.pdf) [Accessed 03/18/16] (in Russ))
12. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Мачнева Е.Б. и др. Каши в питании детей раннего возраста: что лучше — промышленного выпуска или домашнего приготовления? *Вопросы современной педиатрии* 2016; 15: 1: 105–108. (Zakharova I.N. Borovik I.E., Machneva Ye.B. et al. Cereals in young child feeding: which is better — manufactured or homemade? *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2016; 15: 1: 105–108. (in Russ))
13. Koletzko B., Baker S., Cleghorn G. et al. Global Standard for the Composition of Infant Formula: Recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 584–599.
14. Guidelines EC 141/2006 COMMISSION DIRECTIVE 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC.
15. Коденцова В.М., Гмошинская М.В., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы для беременных и кормящих женщин: обоснование состава и доз. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2015; 3: 73–96. (Kodentsova V.M., Gmshinskaya M.V., Vrzhesinskaya O.A. Vitamin-mineral supplements for pregnant and lactating women: justification of composition and doses. *Reproductivnoe zdorov'e detej i podrostkov* 2015; 3: 73–96. (in Russ))

Поступила 10.08.2016  
Received on 2016.08.10

## Таргетная терапия туберозного склероза

Е.Д. Белоусова, Д. В. Влодавец, А.М. Пивоварова, О.В. Катышева, М.Ю. Дорофеева

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

## Targeted therapy for tuberous sclerosis complex

E.D. Belousova, D.V. Vlodavets, A.M. Pivovarova, O.V. Katysheva, M.Yu. Dorofeeva

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, Russia

Гены туберозного склероза (TSC1 и TSC2) в норме функционируют как классические гены-супрессоры опухолевого роста; потеря функции этих генов приводит к активации киназы mTOR и развитию доброкачественных опухолей. Несмотря на медленное прогрессирование, субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы и ангиомиолипомы почек могут вызывать летальные исходы. Ингибитор mTOR эверолимус продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость как в I–II, так и в III фазе исследований (EXIST-1 и EXIST-2): уменьшение объема астроцитом на 50% и более — у 35% пациентов, объема ангиомиолипом на 50% и более — у 41,8%. Через 3,5 года исследований эверолимус демонстрировал высокий процент удержания на препарате — 80,2 и 79% соответственно. Побочные эффекты отмечались практически у всех пациентов, наиболее часто наблюдались стоматиты, язвы слизистой рта, назофарингит. Эверолимус был зарегистрирован в РФ, и российские пациенты принимали участие в международных исследованиях EXIST-1 и EXIST-2. Показания для назначения препарата при туберозном склерозе — субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы у пациентов старше 3 лет и ангиомиолипомы у пациентов старше 18 лет, ассоциированные с туберозным склерозом. Эверолимус обладает потенциалом таргетного воздействия на спектр клинических проявлений туберозного склероза.

**Ключевые слова:** дети, туберозный склероз, mTOR-ингибиторы, эверолимус, эффективность, переносимость.

**Для цитирования:** Белоусова Е.Д., Влодавец Д. В., Пивоварова А.М., Катышева О.В., Дорофеева М.Ю. Таргетная терапия туберозного склероза. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 106–112. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–106–112

The tuberous sclerosis complex genes (TSC1 and TSC2) function as classic tumor suppressor genes in health; a loss of function of these genes results in activation of the kinase m-TOR and to development of benign tumors. Despite their slow progression, renal subependymal giant cell astrocytomas and angiomyolipomas can cause fatal outcomes. Both Phases I–II and III EXIST-1 and EXIST-2 trials demonstrated that the m-TOR inhibitor everolimus had good efficacy and tolerability: the volume of astrocytomas and that of angiomyolipomas were reduced by 50% or more in 35 and 41% of patients, respectively. After 3.5 years of the trials, everolimus showed a high retention rate: 80.2 and 79% of the patients, respectively. Virtually all patients were observed to have adverse reactions, most commonly stomatitis, oral ulcers, and nasopharyngitis. Everolimus has been registered in the Russian Federation and Russian patients participated in the EXIST-1 and EXIST-2 trials. The indications for prescribing the drug are tuberous sclerosis complex-associated subependymal giant cell astrocytomas and angiomyolipomas in patients older than 3 and in those older than 18 years of age, respectively. Everolimus has the potential for targeted treatment for the spectrum of clinical manifestations of tuberous sclerosis complex.

**Keywords:** children, tuberous sclerosis complex, m-TOR inhibitors, everolimus, efficacy, tolerability.

**For citation:** Belousova E.D., Vlodavets D.V., Pivovarova A.M., Katysheva O.V., Dorofeeva M.Yu. Targeted therapy for tuberous sclerosis complex. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2016; 61: 5: 106–112 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–106–112

**Т**аргетная терапия (от англ. target — мишень) — технология лечения, основанная на принципах целевого воздействия на фундаментальные молекулярные механизмы, вызывающие то или иное заболевание. Термин получил наибольшее распространение в онкологии для характеристики лечения опухолей. Туберозный склероз не является онкологическим

заболеванием, но для него характерно образование опухолей в разных органах и тканях тела человека. Именно рост опухолей, несмотря на их доброкачественный характер, вызывает инвалидизацию пациентов и летальные исходы. Подробно генетические и клинические характеристики заболевания описаны в двух статьях, опубликованных ранее в этом журнале [1, 2]. В настоящей статье мы останавливаемся только на тех клинических проявлениях, которые обусловили необходимость поиска таргетной терапии, а также на таргетном препарате эверолимусе, который зарегистрирован и применяется в Российской Федерации.

**Актуальность таргетной терапии.** Существуют три основные причины летальности при туберозном склерозе — прогрессирование субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом в головном мозге и ангиомиолипом в почках, а также развитие специфического поражения легких — лимфангиолейомиоматоза.

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Белоусова Елена Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. отделом психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Дорофеева Марина Юрьевна — к.м.н., вед. н. сотр. отдела Влодавец Дмитрий Владимирович — к.м.н., ст. н. сотр. отдела mityaus@gmail.com

Пивоварова Александра Михайловна — к.м.н., ст. н. сотр. отдела организации и развития научно-исследовательской и инновационной деятельности института

Катышева Ольга Викторовна — врач отделения нефрологии института 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы встречаются у 20% пациентов, локализируются у отверстия Монро, растут медленно, но при росте вызывают облитерацию отверстий и развитие прогрессирующей гидроцефалии, от которой пациент может погибнуть. Оптимальным методом лечения является радикальное удаление астроцитом, но при этом существует ряд сложностей. Опухоли бывают двусторонними, иногда они локализованы глубоко и неудобны для нейрохирургического вмешательства, в ряде случаев могут рецидивировать после резекции. Существуют пациенты с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами, у которых нейрохирургическое лечение либо не показано, либо не осуществляется радикально в силу тех или иных причин [3].

Ангиомиолипомы почек встречаются примерно у 80% пациентов, они имеют обильную аномальную васкуляризацию и чреваты разрывом сосудов и ретроперитонеальным кровотечением. Стандартной профилактической мерой является эмболизация сосуда наиболее крупной ангиомиолипомы. Но ангиомиолипомы часто бывают множественными, процедура эмболизации болезненна и протекает с осложнениями [3]. Кроме того, эмболизация практически не используется с данной целью в Российской Федерации. При развитии кровотечения общепринятой тактикой является резекция по крайней мере части почки (иногда удаляют и всю почку). Но размеры ангиомиолипом в оставшейся части почки и постепенная потеря функций почек после операции все равно нарастают, и в заключительных стадиях помочь пациенту может только трансплантация органа.

Тот же неуклонный процесс прогрессирования с потерей функций и необходимостью пересадки органа в итоге характерен и для специфического поражения легких — лимфангиолейомиоматоза, который встречается преимущественно у взрослых с туберозным склерозом. Предполагается, что аномальные клетки из ангиомиолипомы по лимфатическим путям мигрируют в легкие пациентов с туберозным склерозом и, оседая в них, вызывают развитие кист и формирование дыхательной недостаточности [3].

Таким образом, давно назрела необходимость разработки таргетной терапии опухолей при туберозном склерозе, которая могла бы служить эффективной альтернативой хирургическим методам лечения.

**Теоретическое и экспериментальное обоснования применения ингибиторов mTOR при туберозном склерозе.** Патогенез туберозного склероза сводится к так называемой активации mTOR, которую вызывают мутации в генах туберозного склероза — гамартине (ген *TSC1*) и туберине (ген *TSC2*). mTOR (в переводе с английского — мишень рапамицина млекопитающих) — серинтреониновая киназа, ответственная за инициацию трансляции мРНК и синтез белков в рибосомах. Киназа — ключевое звено, отвечающее за пролиферацию клеток, регуляцию клеточного цикла и клеточного

метаболизма. В результате активации mTOR происходит усиление роста и пролиферации клеток, а также активация ангиогенеза, что вызывает развитие опухолей (гамартом). Избыточная активация mTOR играет ключевую роль в патогенезе не только туберозного склероза, но и различных злокачественных новообразований. Гены *TSC1/TSC2* в норме функционируют как классические гены-супрессоры опухолевого роста; потеря функции этих генов повышает риск развития почечно-клеточного рака, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы; с потерей функции генов *TSC1/TSC2* повышается способность опухолей к прогрессированию и метастазированию [3].

В экспериментальных моделях туберозного склероза ингибитор mTOR рапамицин продемонстрировал хороший противоопухолевый эффект. Эксперименты показали, что применение рапамицина и его производного эверолимуса приводило к нормализации размеров клеток головного мозга и исправлению дефектов миелинизации в нем [4]. Кроме того, у рапамицина обнаружена противосудорожная активность и профилактический антиэпилептогенный эффект. Если рапамицин назначался экспериментальным животным до начала приступов, то эпилепсия у них не развивалась [5]. Ингибиторы mTOR также приводили к улучшению обучения [6]. Все вышесказанное приводило к уменьшению фенотипических проявлений туберозного склероза и увеличению выживаемости экспериментальных животных [7].

Учитывая отсутствие в прошлом эффективной терапии проявлений туберозного склероза (в частности, наиболее грозных — субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, ангиомиолипом и лимфангиолейомиоматоза), довольно быстро появились сообщения об эффективном применении рапамицина у отдельных пациентов с туберозным склерозом. Возможность применения ингибиторов mTOR при туберозном склерозе также подтверждалась довольно длительным и успешным их применением в онкологической практике.

**Эверолимус — ингибитор mTOR.** Наиболее интенсивно при туберозном склерозе исследовались два ингибитора mTOR: сиролимус (рапамицин) и эверолимус. Сиролимус представляет собой антибиотик группы макролидов, у которого обнаружен антипролиферативный и иммуносупрессивный эффекты. Эверолимус является его производным, созданным с целью улучшения фармакокинетики. Он структурно напоминает сиролимус, но обладает большей стабильностью, растворимостью и другими более благоприятными фармакокинетическими характеристиками [7]. Механизм действия эверолимуса, как и других производных рапамицина, заключается в связывании с внутриклеточным белком FK506, что в свою очередь блокирует киназу mTOR. Кроме того, ингибиторы оказывают тормозящее влияние на фактор роста сосудистого эндотелия, уменьшая аномальный ангиогенез [7].

**Клинические исследования эффективности и переносимости эверолимуса.** В 2007 г. была инициирована I–II фаза клинических испытаний эверолимуса при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах, ассоциированных с туберозным склерозом. В исследование включены 28 пациентов. Эверолимус назначали ежедневно внутрь в начальной дозе 3 мг/м<sup>2</sup>, которая могла быть модифицирована до достижения концентрации препарата в плазме 5–15 нг/мл. Эффективность оценивали по изменению объема астроцитомы через 6 мес терапии препаратом, также оценивали его влияние на частоту судорожных приступов, качество жизни, когнитивные функции. При оценке объема опухоли после 6 мес терапии показано, что у 21 (75%) пациента опухоль уменьшилась не менее чем на 30%, у 9 (32%) — более чем на 50%. У пациентов в исследовании не было отмечено появления новых опухолевых очагов, нарастания гидроцефалии или ухудшения симптомов, связанных с повышенным внутричерепным давлением; кроме того, не возникла потребность в хирургической резекции опухоли. Терапия эверолимусом была ассоциирована со снижением общей частоты судорожных приступов ( $p=0,02$ ). Качество жизни оценивали по 100-балльной шкале QUOLCE (опросники по качеству жизни, применяемые при эпилепсии у детей). Показано, что качество жизни пациентов на фоне лечения в целом характеризовалось стабильным улучшением. Кроме этого, у 13 из 15 пациентов с ангиофибромами лица через 6 мес лечения отмечено уменьшение их размеров [8].

Исходя из результатов исследования I–II фазы, были начаты два протокола международного двойно-слепого исследования эффективности и переносимости эверолимуса при опухолях, ассоциированных с туберозным склерозом. Первое исследование было посвящено субэпендимальным гигантоклеточным астроцитомам и носило название EXIST-1 (Examining everolimus in a Study of TSC, в переводе с англ. — исследование эверолимуса при туберозном склерозе), второе — было посвящено ангиомиолипомам (и соответственно оно называлось EXIST-2). Не останавливаясь подробно на дизайне исследований, в настоящей статье мы кратко изложим полученные в них результаты.

Исследование эффективности и переносимости эверолимуса при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах, ассоциированных с туберозным склерозом (EXIST-1) [9]. В исследование включены 117 пациентов в возрасте от 0,8 до 26,6 года (средний возраст 9,5 года). Пациенты, рандомизированные в группу эверолимуса, получали препарат в начальной дозе 4,5 мг/м<sup>2</sup> с постепенным увеличением дозы до достижения терапевтической концентрации в крови (5–15 нг/мл). Через 6 мес двойной слепой фазы стало очевидно, что эверолимус статистически достоверно ( $p<0,0001$  по сравнению с плацебо)

уменьшал объем астроцитом. Процент пациентов, ответивших на лечение (уменьшение объема опухоли на 50% и более), составил 35% (в группе плацебо — 0%). Не найдено статистически значимой разницы в частоте судорожных приступов между группой эверолимуса и группой плацебо. Прием эверолимуса был ассоциирован с уменьшением площади кожных поражений (ангиофибром лица и гипопигментных пятен) — у 42% пациентов площадь кожных поражений уменьшилась на 50% и больше (в группе плацебо — у 11%;  $p=0,0002$ ). У 53% пациентов, имевших, наряду с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами, и ангиомиолипомы, объем последних уменьшился на 50% и более (в группе плацебо — у 0%). Большинство побочных эффектов были 1–2-й степени тяжести. Наиболее частыми побочными эффектами были стоматиты (31% против 21% в группе плацебо), язвы на слизистой рта (32% против 5%), судороги (23% против 26%) и повышение температуры (22% против 15%). Инфекции, преимущественно верхних дыхательных путей, наблюдались у 72% в основной группе и у 67% в группе плацебо. У одного пациента, получавшего эверолимус, развился неинфекционный пневмонит, который разрешился после уменьшения суточной дозы в течение 2 мес. Вторичная аменорея развилась у 3 из 8 пациенток, получавших препарат, у всех разрешилась либо спонтанно, либо на фоне гормональной терапии. Побочные эффекты вызывали перерыв терапии или снижение дозы препарата у 49% пациентов (в группе плацебо у 10%), чаще всего причиной этого был стоматит [9].

После двойной слепой фазы пациенты из группы плацебо были переведены на эверолимус, и открытая фаза была длительной — общая продолжительность исследования составляла от 4 до 5 лет. В настоящий момент исследование закончено, окончательные результаты его проанализированы, но пока не опубликованы. Поэтому ниже мы ссылаемся на промежуточные результаты [10]. Через 3,5 года 80,2% (89/111) пациентов продолжают принимать эверолимус. Процент пациентов, ответивших на препарат, увеличился с 35 до 53,2%. У 11 (9,9%) пациентов отмечено прогрессирование субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом: 4 из них отменили препарат и объем опухоли увеличился после отмены; один пациент отменил препарат после установления факта прогрессирования опухоли; остальные 6 пациентов продолжают принимать препарат. Ни один из пациентов во время приема эверолимуса не нуждался в нейрохирургическом вмешательстве. Побочные эффекты за время наблюдения отмечались практически у всех пациентов (99,1%); из них 89,2% они считались ассоциированными с приемом препарата. Наиболее частыми были стоматит (44,1%), язвы слизистой рта (33,3%), судороги (32,4%), назофарингит (29,7%), повышение температуры (27,9%), рвота (26,1%) и кашель (25,2%). К серьезным побочным эффектам

были отнесены пневмония (10,8%), стоматит (9,9%), повышение температуры (6,3%), бронхит и нейтропения (по 5,4%). Частота развития новых побочных эффектов уменьшалась по мере увеличения срока приема эверолимуса. Так, стоматит в первый год применения развивался у 39,6%, а после 3 лет приема наблюдался только у 7,1%. Снижалась частота и язв слизистых рта — с 28,8 до 8,6%, рвоты — с 18,9 до 2,9% и т.д. Тем не менее препарат был отменен из-за проблем с переносимостью у 11 (8,1%) пациентов в связи с такими побочными эффектами, как пневмония, вирусная инфекция, синусит, нейтропения, сегментарный гломерулосклероз, эпилепсия, анемия, агрессия, бактериемия и повышение активности щелочной фосфатазы [10]. За 3,5 года наблюдения не было выявлено негативного влияния эверолимуса на половое развитие (оценивалось по шкале Таннера), а также на массу и рост пациентов [10].

Исследование эффективности и переносимости эверолимуса при ангиомиолипомах, ассоциированных с туберозным склерозом (EXIST-2) [11]. В исследование включены 118 пациентов в возрасте от 18 лет до 61 года (средний возраст 31 год) с ангиомиолипомами. Рандомизированные в группу эверолимуса получали препарат в постоянной дозе 10 мг в сутки однократно. Через 6 мес стало очевидным, что эверолимус достоверно уменьшал объем ангиомиолипомы. Процент пациентов, ответивших на препарат снижением объема опухоли на 50% и более, составил 41,8% (в группе плацебо — 0%;  $p < 0,0001$ ). Не было прогрессирования опухоли у 98,4% пациентов. Уменьшение площади кожных проявлений на 50% и более отмечалось у 26% (в группе плацебо — 0%;  $p = 0,0002$ ). Побочные эффекты эверолимуса, так же как в исследовании EXIST-1, были преимущественно 1–2-й степени тяжести. Наиболее частыми были стоматит (48% против 8% в группе плацебо), афтозный стоматит (19% против 10%), язвы на слизистой (16% против 5%), акне (22% против 5%), головная боль (22% против 18%), назофарингит (24% против 31%), кашель (20% против 13%) и тошнота (16% против 13%). Отмена препарата, связанная с побочными эффектами, отмечалась в 4% случаев в группе эверолимуса и в 10% случаев в группе плацебо; 48% пациентов, получавших эверолимус, и 21% пациентов, получавших плацебо, снижали дозу или временно отменяли препарат из-за побочных эффектов. Зарегистрирован 1 случай неинфекционного пневмонита, который разрешился через 2 нед, после снижения дозы препарата. Один пациент из группы эверолимуса погиб в результате эпилептического статуса, но его эпилепсия всегда была резистентной, и лечащий врач считал его смерть не связанной с препаратом. Аменорея отмечалась у 7 (13%) из 52 женщин, получавших эверолимус, и у 1 из 26 женщин в группе плацебо. В двойной слепой фазе аменорея разрешилась у 4 пациенток. Нарушения функции почек (протеинурия

и увеличение уровня креатинина) чаще наблюдались в группе плацебо (8 и 4% соответственно) [11].

Исследование EXIST-2, как и EXIST-1, носило длительный характер и продолжалось (вместе с двойной слепой фазой) от 4 до 5 лет. В настоящий момент оно закончено и полученные в нем данные анализируются, а мы можем представить результаты наблюдения в течение 3,5 лет [12]. На момент проведения анализа 79% (89/112) пациентов продолжают получать эверолимус по поводу имеющихся ангиомиолипом. Препарат был отменен у 20,5% пациентов: из-за побочных эффектов — у 8%, из-за прогрессирования ангиомиолипомы — у 1,8%, из-за отзыва информированного согласия — у 4,5%, по административным причинам — у 1,8%. Процент ответивших на лечение пациентов увеличился с 42 до 56,3%. У 15 (13,4%) пациентов отмечалось прогрессирование (увеличение объема ангиомиолипомы), 10 из них продолжали прием препарата, у 5 — препарат был отменен. Наиболее частыми побочными эффектами были назофарингит (44,6%), стоматит (42,9%), гиперхолестеролемиа (35,7%), акне и головная боль (по 31,3%), инфекции мочевыводящих путей (30,4%), афтозный стоматит (25,9%), диарея (24,1%), повышение артериального давления (23,2%), кашель (21,4%) и тошнота (20,5%). Аменорея отмечалась у 5,6% пациенток. Большинство побочных эффектов были 1-й или 2-й степени тяжести. У 3 пациентов отмечалось повышение уровня мочевой кислоты, которое было расценено как побочный эффект 4-й степени тяжести. Среди побочных эффектов, приведших к отмене препарата, были сосудистые отеки, снижение уровня фосфора в сыворотке, бронхоспазм, судороги, диарея, локализованный отек, протеинурия, карцинома печени, рак пазухи носа, рабдомиолиз и токсическое поражение кожи (по одному побочному эффекту у каждого пациента с отменой препарата). Снижение скорости клубочковой фильтрации (менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) отмечалось у 8 (7,1%) пациентов; все они имели снижение клубочковой фильтрации еще до начала терапии эверолимусом. Повышение уровня креатинина 1-й или 2-й степени тяжести отмечалось у 8% (16,1%), протеинурия 1–2-й степени тяжести — у 17% пациентов, в 2 случаях она была более тяжелой, но разрешилась после уменьшения дозы или перерыва в приеме препарата. Ни у одного пациента не было кровотечений, связанных с ангиомиолипомами, нефрэктомии или эмболизации сосудов ангиомиолипомы [12].

Исследователи сделали следующие выводы из EXIST-1 и EXIST-2 [9–12]:

- эверолимус продемонстрировал хорошую долгосрочную эффективность и приемлемую переносимость в лечении субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом и ангиомиолипом, ассоциированных с туберозным склерозом;
- частота новых побочных эффектов со временем уменьшается;

- кроме снижения объема астроцитом и ангиомиолипом, эверолимус вызывает уменьшение площади кожных проявлений заболевания.

**Практические аспекты применения эверолимуса**

Эверолимус (Афинитор<sup>®</sup>, производитель Новартис, США) был достаточно быстро зарегистрирован в Российской Федерации благодаря участию российских пациентов в международных клинических исследованиях (EXIST-1 и EXIST-2). К моменту написания статьи более 50 наших пациентов с туберозным склерозом систематически получают этот препарат. В РФ эверолимус (Афинитор<sup>®</sup>) зарегистрирован по двум показаниям:

1. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов старше 3 лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли.

Согласно международному консенсусу (Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management), назначение эверолимуса при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах имеет следующие показания [3]:

- противопоказано хирургическое лечение (противопоказана анестезия или само хирургическое вмешательство);
- невозможно радикальное удаление опухоли;
- атипичная локализация опухоли;
- особое расположение опухоли, когда операция может привести к осложнениям;
- агрессивный рост опухоли;
- возобновление роста опухоли после уже проведенной резекции;
- отказ от операции.

2. Ангиомиолипомы почек, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов 18 лет и старше. Обычно речь о назначении эверолимуса заходит, если ангиомиолипома имеет диаметр 3 см и более.

До начала терапии целесообразно сделать анализы крови и мочи, а также биохимическое исследование крови. Потом рассчитывается доза Афинитора (при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах и ангиомиолипомах дозы будут разными). При астроцитомах рекомендуются следующие стартовые дозы препарата: 2,5 мг при площади поверхности тела  $\leq 1,2 \text{ м}^2$ , 5 мг при площади поверхности тела от 1,3 до 2,1  $\text{ м}^2$  и 7,5 мг при площади поверхности тела  $\geq 2,2 \text{ м}^2$ . В исследовании EXIST-1 средняя терапевтическая доза составила 5,9 мг в сут.

Скорость титрации суточной дозы при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах составляет + 2,5 мг каждые 2 нед, при приеме препарата 1 раз в день равновесная концентрация достигается в течение 2 нед. Теоретически мы должны ориентироваться на достижение терапевтической концентрации в крови (5–15 нг/мл), но практически у нас в стране пока нет возможности определения концентрации эверолимуса и нужно ориентироваться на средние терапевтические дозы — 5,6–8 мг/м<sup>2</sup>. Эффект носит

дозозависимый характер — увеличение минимальной концентрации в 2 раза приводит к уменьшению объема астроцитом на 13%. Если появится возможность определения концентрации препарата в крови, то делать это нужно будет регулярно: в первый раз примерно через 2 нед после начала терапии и далее по необходимости. Показано, что уменьшение объема астроцитом достигается и при концентрации препарата в крови менее 2 нг/мл; в случае достижения ожидаемого эффекта дополнительное повышение дозы может не потребоваться [9].

При ангиомиолипомах начальная доза составляет 5 мг, наращивается тем же темпом и средняя терапевтическая доза составляет 10 мг один раз в сутки. Если отмечаются побочные эффекты, то доза снижается до 5 мг в сутки.

Афинитор в настоящее время имеется в форме таблеток по 2,5, 5 и 10 мг, а также диспергируемых таблеток. Его следует принимать внутрь один раз в сутки в одно и то же время каждый день и либо каждый раз с пищей, либо каждый раз без нее. Таблетки препарата следует запивать стаканом воды.

*Контроль за эффективностью лечения* необходимо проводить систематически. Он заключается в измерении объема субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с введением контраста через 6 мес. То же касается и контроля за размерами ангиомиолипом — МРТ почек целесообразно проводить каждые 6 мес.

*Контроль за переносимостью препарата* также требуется осуществлять систематически. Наиболее грозным побочным эффектом (к счастью, нечастым) является неинфекционный пневмонит, который проявляется неспецифическими симптомами — кашель, одышка, плевральный выпот. Теоретически возможно развитие любой интеркуррентной инфекции из-за вызываемого снижения иммунитета. Наибольшее беспокойство у пациентов вызывает развитие стоматита, тем более что он отмечается практически у половины пациентов. При возникновении нежелательных явлений может потребоваться снижение дозы или перерыв в лечении, а иногда, при сохранении тяжелого побочного эффекта, — отмена терапии. Если доза снижается, то, как правило, на 50% и после того как побочный эффект исчезнет или значительно уменьшится можно вернуться к исходной дозе. Перерыв в терапии с полной временной отменой препарата также продолжается до исчезновения или значительного уменьшения побочного эффекта; после возобновления терапии целесообразно вернуться к меньшей, чем исходная, дозе. Алгоритмы действий при развитии побочных эффектов, а также меры по профилактике стоматита изложены подробно в ранее опубликованных «Рекомендациях по диагностике и лечению туберозного склероза» [1].

При приеме эверолимуса встречаются изменения

лабораторных показателей, но они, как правило, легкой степени и заключаются в повышении уровня трансаминаз, холестерина, триглицеридов и натрия. Поэтому рекомендуется мониторировать биохимические показатели не реже чем каждые 2–4 нед или чаще по показаниям. Естественно, что при наличии ангиомиолипом необходимо контролировать функции почек.

**Нерешенные вопросы таргетной терапии туберозного склероза.** Основным нерешенным вопросом представляется *оптимальная продолжительность применения эверолимуса* в лечении как субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, так и ангиомиолипом. Теоретически терапия должна продолжаться до полного выздоровления пациента. А разве это возможно при неуклонно прогрессирующем заболевании? Наверное, несколько проще сформулировать ответ на этот вопрос при астроцитомах, так как известно, что эти опухоли перестают прогрессировать у больных в возрасте от 18 до 20 лет (возможно, что именно в этом возрасте можно приостановить терапию или значительно уменьшить дозу препарата). Дальнейшее наблюдение за детьми с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами, которые более 5 лет получают эверолимус, по-видимому, позволит ответить на этот вопрос. При неуклонно прогрессирующих ангиомиолипомах вопрос отмены даже не встает. Вероятно, пациенты должны получать препарат так длительно, как это позволяет переносимость. В этом нас убеждает и личный печальный врачебный опыт. Одна из наших пациенток с туберозным склерозом 46 лет, успешно получавшая эверолимус в течение 5 лет в рамках исследования EXIST-2 с хорошими результатами (у нее значительно уменьшился объем ангиомиолипом, стабилизировались дыхательные функции — она страдала лимфангиолейомиоматозом, значительно улучшилось качество жизни), перестала принимать препарат в связи с завершением исследования. Обеспечение ее препаратом по региональной льготе потребовало длительного времени, и она трагически умерла от ретроперитонеального кровоизлияния за несколько дней до получения эверолимуса. Мы уверены, что этого кровоизлияния не произошло бы, если бы пациентка продолжала принимать препарат.

Второй нерешенной практической проблемой являются *возрастные ограничения* в показаниях. Хорошо известно, что субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы встречаются уже на первом году жизни, а ангиомиолипомы бывают множественными и у пациентов моложе 18 лет. В нашей практике был случай: мальчик 13 лет с тяжелым туберозным склерозом, множественными ангиомиолипомами и хронической почечной недостаточностью, а также лимфангиолейомиоматозом с дыхательной недостаточностью, который, к несчастью, погиб от этих проявлений туберозного склероза. Эверолимус не вылечил бы его,

но, по меньшей мере, смог бы продлить его жизнь. По нашему убеждению, при наличии жизненных показаний мы можем выходить за рамки возрастных ограничений, естественно, соблюдая при этом все юридические правила (решение консилиума, подписание информированного согласия и т.д.).

Есть еще ряд нерешенных проблем, но уже гораздо более приятного свойства. Всех ученых и врачей, занимающихся туберозным склерозом, волнует вопрос: *является ли эверолимус системным препаратом?* [13]. Да, мы знаем, что он эффективен при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах, ангиомиолипомах и кожных проявлениях. Может ли он повлиять позитивно на другие симптомы туберозного склероза? Ниже мы коротко остановимся на экспериментальных и клинических исследованиях в этой области.

**Эпилепсия.** Ингибиторы mTOR в экспериментальных моделях эпилепсии, не связанной с туберозным склерозом, дают противосудорожный эффект, но, возможно, он продолжается только до тех пор, пока препарат применяется [13]. Может ли эверолимус предотвращать эпилептогенез при туберозном склерозе — вопрос пока открытый. Отдельные клинические наблюдения и результаты открытой фазы EXIST-1 говорят о том, что он, возможно, уменьшает частоту приступов при эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом [8]. Мы ждем ответа — результатов специального двойного слепого исследования, названного EXIST-3.

**Умственная отсталость и аутизм.** Экспериментальные модели туберозного склероза убедительно демонстрируют, что нарушения mTOR играют ключевую роль в формировании социального поведения и обучения [14]. Короткий курс рапамицина не только восстанавливал синаптическую пластичность, но и уменьшал нарушения поведения у экспериментальных животных [15]. В настоящий момент иницированы отдельные клинические исследования, посвященные влиянию эверолимуса на когнитивные функции и аутистические черты у пациентов с туберозным склерозом.

**Кожные проявления.** В этой статье мы уже писали об уменьшении кожных проявлений на терапии эверолимусом (в особенности ангиофибром лица). В последние годы появились сообщения об эффективности топического лечения рапамицином в виде крема [16]. Пока топическое лечение не входит в стандарт терапии туберозного склероза, но результаты выглядят обнадеживающими в отношении не только ангиофибром лица, но и в гипопигментных пятен [16].

**Рабдомиомы сердца** — как правило, не вызывают сердечной недостаточности и нарушений ритма, но из этого правила есть очень серьезные и жизнеугрожающие исключения. Могут ли таким пациентам помочь ингибиторы mTOR? I. Goyer и соавт. (2015) применили эверолимус в небольшой дозе у трех

новорожденных с рабдомиомами большого размера и нарушениями ритма и получили позитивный эффект в виде уменьшения объема опухолей и улучшения показателей гемодинамики [17].

Лимфангиолейомиоматоз не всегда бывает проявлением туберозного склероза, иногда встречается и в изолированном виде. В исследовании EXIST-2 не было достаточного количества пациентов с лимфангиолейомиоматозом, чтобы достоверно установить эффективность эверолимуса, хотя отдельные описания его эффективности в литературе имеются. Но достоверно доказана в двойном слепом исследовании эффективность сиролимуса (рапамицина) при лимфангиолейомиоматозе у пациентов как с туберозным склерозом, так и без него. Дыхательные функции стабилизировались или улучшались у 46% пациентов, а после отмены препарата продолжали

регрессировать, как и до его назначения [18]. Недавно опубликованы данные о позитивном влиянии эверолимуса на функции легких в исследовании II фазы у 24 женщин с лимфангиолейомиоматозом [19].

### Выводы

1. Эверолимус является эффективным препаратом с приемлемой переносимостью в лечении субependимальных гигантоклеточных астроцитом и ангиомиолипом, ассоциированных с туберозным склерозом.

2. Оптимальные сроки начала терапии эверолимусом и оптимальную продолжительность терапии еще предстоит установить.

3. Эверолимус обладает потенциалом таргетного воздействия на широкий спектр клинических проявлений туберозного склероза, снижая риск его жизнеугрожающих осложнений.

(Конфликт интересов не представлен)

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Дорощева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014; 114: 3: 58–74. (Dorofeeva M.Yu., Belousova E.D., Pivovarova A.M. Recommendations about diagnostics and treatment of a tuberous sclerosis. Journal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova 2014; 114: 3: 58–74. (in Russ))
2. Белоусова Е.Д., Дорощева М.Ю., Пивоварова А.М., Катяшева О.В. Диагностика туберозного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015; 115: 10: 89–95. (Belousova E.D., Dorofeeva M.Yu., Pivovarova A.M., Katyeshcheva O.V. Diagnostics of a tuberous sclerosis. Journal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova 2015; 115: 10: 89–95. (in Russ))
3. Northrup H., Krueger D.A. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 4: 243–254.
4. Meikle L., Talos D.M., Onda H. et al. A mouse model of tuberous sclerosis: neuronal loss of Tsc1 causes dysplastic and ectopic neurons, reduced myelination, seizure activity, and limited survival. *J Neurosci* 2007; 27: 5546–5558.
5. Zeng L.H., Xu L., Gutmann D.H., Wong M. Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2008; 63: 444–453.
6. Ehninger D., Silva A.J. Rapamycin for treating Tuberous sclerosis and Autism spectrum disorders. *Trends Mol Med* 2011; 17: 78–87.
7. Curatolo P., Moavero R. mTOR Inhibitors in Tuberous Sclerosis Complex. *Curr Neuropharmacol* 2012; 10: 404–415.
8. Krueger D.A., Care M.M., Holland K. et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 19: 1801–1811.
9. Franz D.N., Belousova E., Sparagana S. et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 9861: 125–132.
10. Franz D.N., Belousova E., Sparagana S. et al. Long-term Efficacy and Safety of Everolimus for the Treatment of Subependymal Giant Cell Astrocytoma Associated With Tuberous Sclerosis Complex in EXIST-1: Approximately 3.5 Years of Exposure. Poster presentation at 67th American Academy of Neurology Annual Meeting; 18–25 April 2015, Washington, DC, 2015; <https://www.aan.com/conferences/2015-annual-meeting/>.
11. Bissler J.J., Kingswood J.K., Radzikowska E. et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 9869: 817–824.
12. Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E. et al. Everolimus for Renal Angiomyolipoma Associated With Tuberous Sclerosis Complex (TSC) From EXIST-2: Continued Efficacy and Diminishing Adverse Events After ~3.5 Years of Treatment. Poster presented at the 30th Annual European Association of Urology Congress; 20–24 March 2015; Madrid, Spain, 2015; <http://rcmadrid2015.uroweb.org/resource-centre/?search=&types=ABSTRACT>
13. Moavero R., Coniglio A., Garaci F., Curatolo P. Is mTOR inhibition a systemic treatment for tuberous sclerosis? *Ital J Pediatr* 2013; 39: 57.
14. Sato A., Kasai S., Kobayashi T. et al. Rapamycin reverses impaired social interaction in mouse models of tuberous sclerosis complex. *Nat Commun* 2012; 3: 1292.
15. Ehninger D., Han S., Shilyansky C. et al. Reversal of learning deficits in a Tsc2+/- mouse model of tuberous sclerosis. *Nat Med* 2008; 14: 843–848.
16. Wataya-Kaneda M., Tanaka M., Nakamura A. et al. A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. *Arch Dermatol* 2012; 148: 138–139.
17. Goyer I., Dahdah N., Major P. Use of mTOR inhibitor everolimus in three neonates for treatment of tumors associated with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 4: 450–453.
18. McCormack F. X., Inoue Y., Moss J. et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1595–1606.
19. Goldberg H.G., Harari S., Cottin V. et al. Everolimus for the treatment of lymphangiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J* 2015; DOI: 10.1183/09031936.00210714.

Поступила 17.05.2016  
Received on 2016.05.17

# Эффективность топических средств в терапии герпетической инфекции у детей

Е.В. Шарахова, Л.Р. Сарап

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

## Efficacy of topical agents in the therapy of herpes infection in children

E. V. Sharakhova, L. R. Sarap

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Инфицированность вирусом простого герпеса составляет 65–90% в популяции. Вирус пожизненно персистирует в организме, вызывает широкий спектр клинических проявлений при рецидивах заболевания и снижает качество жизни. Статья посвящена анализу эффективности локальной терапии рецидивов герпетической инфекции орофациальной области в детском возрасте. Проведено рандомизированное исследование с участием 40 пациентов в возрасте 6–12 лет с периодом наблюдения 12 мес. Сравнивалась эффективность классического противовирусного препарата (Зовиракс) и комплексного топического средства (Герпенокс). Согласно результатам, оба исследуемых препарата снижают выраженность субъективных симптомов заболевания у пациентов, однако не предотвращают полностью повторных высыпаний. У пациентов, получавших лечение комплексным препаратом Герпенокс, клиническое выздоровление наступало на 7–8-й день за счет уменьшения продолжительности везикулярной стадии и ускорения эпителизации поражений. Изучаемые препараты не оказали влияния на частоту возникновения последующих рецидивов заболевания.

**Ключевые слова:** дети, вирус простого герпеса, местная противовирусная терапия, ацикловир, хелатный комплекс германий-органического соединения с гуанином.

**Для цитирования:** Шарахова Е.В., Сарап Л.Р. Эффективность топических средств в терапии герпетической инфекции у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 113–116. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-113-116

The rate of infection with herpes simplex virus is 65–90% in the population. The virus persists in the body for life and causes a wide spectrum of clinical manifestations in disease recurrences and reduces quality of life. This article deals with an analysis of the efficiency of topical therapy for recurrent orofacial herpes infection in childhood. A randomized study covering 40 patients aged 6 to 12 years was conducted with a 12-month follow-up. The efficacy of the classical antiviral medication Zovirax and the complex topical agent Herpenox was compared. According to the results, both drugs reduce the severity of subjective symptoms of the disease in the patients, but do not completely prevent recurrent rashes. The patients treated with the complex drug Herpenox recovered on days 7–8, by reducing the duration of the vesicular stage and by accelerating of lesion epithelialization. The test drugs failed to affect the incidence of subsequent recurrences.

**Keywords:** children, herpes simplex virus, topical antiviral therapy, acyclovir, chelate organic germanium guanine complex.

**For citation:** Sharakhova E.V., Sarap L.R. Efficacy of topical agents in the therapy of herpes infection in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 5: 113–116 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-113-116

**В** настоящее время проблема распространенности, эффективного лечения и профилактики герпетической инфекции является крайне актуальной в силу многих причин. По данным научных исследований, инфицированность вирусом простого герпеса населения разных стран составляет 65–90% [1–5]. В возрасте до 14 лет распространенность вируса простого герпеса, по разным данным, колеблется от 10 до 57,8% [6–8] в зависимости от возраста и уровня жизни населения. От 15 до 45% вирусоносителей имеют хотя бы однократное проявление инфекции [9]. Спектр клинической симптоматики, развитие которой обуславливает данный вирус, чрезвычайно широк. Возникающий косметический дефект вызывает скованность при общении, пациенты стремятся ограничить социальные контакты. Кроме того,

в период высыпаний они контагиозны, что повышает риск распространения инфекции в популяции. Это определяет не только медицинскую, но и огромную социальную значимость проблемы, а также обуславливает наличие широкого спектра препаратов для терапии герпетической инфекции.

Единожды инфицировавшись вирусом герпеса, человек становится носителем. Рецидив заболевания возникает под воздействием провоцирующих факторов — УФ-излучения, перенесенных инфекционных заболеваний [10–13], инфекции верхних дыхательных путей [14]. Наиболее часто зоной высыпаний при повторном проявлении инфекции является красная кайма губ у подростков и взрослых, а также слизистая оболочка твердого неба у детей [15]. Пиковые вирусные титры выявляются в течение первых 24 после начала рецидива болезни, когда большинство поражений находится в везикулярной стадии, затем титры прогрессивно снижаются, поскольку большинство поражений преобразуется в язвы или корочки [16, 17].

В тактике лечения часто рецидивирующей герпетической инфекции орофациальной области можно

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Шарахова Екатерина Викторовна — асс. кафедры стоматологии детского возраста Алтайского государственного медицинского университета

Сарап Лариса Рудольфовна — д.м.н., доцент, зав. кафедрой  
656038 Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40

выделить следующие цели: уменьшение выраженности и продолжительности симптоматики (зуд, жжение, болевые ощущения), снижение сроков полного заживления поражения, уменьшение продолжительности и выраженности экскреции вируса в очаге рецидива, снижение частоты и степени тяжести рецидивов инфекции. Для локальной терапии рецидивов герпетической инфекции предложен широкий спектр препаратов, однако следует отметить, что далеко не все разрешены к применению в детском возрасте. «Золотым стандартом» противогерпетической терапии, препаратом, не имеющим возрастных ограничений, стал разработанный в 70-е годы прошлого столетия аналог нуклеозидов — ацикловир.

Сложность в назначении ряда современных препаратов для лечения герпетической инфекции орофациальной области в детском возрасте определяют возрастные ограничения для некоторых лекарственных средств, наличие нежелательных побочных действий и противопоказаний, необходимость комплексного воздействия. В этой связи актуальным является сочетание противовирусных препаратов с иммунологическими средствами — за счет возникающего синергического эффекта появляется возможность снизить дозу химиопрепарата, уменьшить его токсичность, увеличить скорость выздоровления при возникновении рецидива и уменьшить вероятность формирования устойчивых штаммов вируса [18].

В мировой клинической практике не прекращается поиск средств, позволяющих оказывать эффективное, безопасное и стабильное действие при терапии всех этапов течения рецидивов простого герпеса. С этой точки зрения достойным внимания при лечении рецидивов орофациального герпеса является новый препарат на основе хелатного комплекса германийорганического соединения с гуанином, который обеспечивает формирование местного иммунитета слизистой оболочки рта, активирует выработку цитокинов и специфических антител.

**Целью** настоящего исследования являлось повышение эффективности лечения рецидивирующей герпетической инфекции орофациальной области в детском возрасте путем изучения и сравнения противовирусных препаратов, применяемых в качестве местной терапии, а также оценка распространенности и течения хронической рецидивирующей герпетической инфекции у школьников в Барнауле.

#### **Характеристика детей и методы исследования**

Обследованы 230 детей школьного возраста, проживающих в Барнауле. Проведено анкетирование по следующим вопросам: возраст первичного проявления инфекции, начало возникновения рецидивов герпетической инфекции, наиболее вероятный триггерный фактор развития заболевания, частота рецидивов в год, средняя продолжительность рецидива, степень тяжести клинических проявлений.

Проведен опрос 80 врачей-стоматологов Алтайского края относительно выбора препаратов для терапии рецидивов герпетической инфекции: общая терапия, местная или комплексная, групповая принадлежность препаратов, коммерческие названия.

С целью оценки эффективности локальной терапии герпетической инфекции проведено рандомизированное исследование в параллельных группах с периодом наблюдения 1 год. В исследование были включены 40 пациентов в возрасте 6–12 лет с частотой рецидивов герпетической инфекции 1–3 раза в год, с течением рецидива без симптомов нарушения общего состояния, явившихся на осмотр или лечение с герпетическими высыпаниями сроком проявления не более 24–48 ч. Кроме клинической картины, фиксировались анамнестические данные: возраст проявления первого рецидива после перенесенного острого герпетического стоматита, частота рецидивов в год, причины рецидива, средняя продолжительность без терапии. Пациенты были разделены на две группы, по 20 в каждой. В исследуемых группах для топической терапии были выбраны: комплексный препарат Герпенокс (активные вещества: хелатный комплекс германийорганического соединения с гуанином, альгинат калия и ксилитол) и классический оригинальный препарат Зовиракс на основе ациклических нуклеозидов (действующее вещество ацикловир).

Герпенокс является комплексным препаратом, что обусловлено механизмом действия его компонентов — хелатный комплекс германийорганического соединения с гуанином дает противовирусный эффект, обеспечивает формирование местного иммунитета слизистой оболочки полости рта, активирует выработку цитокинов (интерферонов и интерлейкинов) и специфических антител. Комплекс нетоксичен, безопасен и хорошо переносится пациентами. Ксилитол стимулирует секрецию слюны, повышая в ротовой жидкости содержание IgA, IgM, IgG, лактоферрина, лизоцима, лактопероксидазы. Соли альгиновой кислоты обеспечивают пролонгированный антибактериальный эффект, являются сорбентом циркулирующих иммунных комплексов, оказывают регенерирующее и противовоспалительное действие, стимулируют фагоцитоз и стабилизируют мембранные структуры.

Ацикловир — синтетический аналог одного из естественных нуклеозидов любой клетки организма. Вирус, инфицируя клетку, использует данный нуклеозид для построения ДНК новых вирионов, которая при этом становится неполноценной. Таким образом блокируется репликация вирусов. Выбор препаратов для топической терапии обусловлен данными литературы, опроса врачей-стоматологов, накопленным клиническим опытом работы сотрудников кафедры.

В 1-й группе пациенты получали местную

терапию препаратом Герпенокс, во 2-й группе (сравнения) — препаратом Зовиракс. Исходная клиническая картина и динамика при терапии регистрировались в картах при каждом визите пациента через день и в последний день рецидива. Рекомендованная частота аппликаций препарата в 1-й группе 3 раза в сутки в течение 7 дней, во 2-й группе — 5 раз в сутки в течение 7 дней. В ходе исследования пациентам было запрещено использование других лекарственных средств, косметики. Критерии оценки эффективности: длительность и интенсивность местных симптомов (зуд, жжение, боль, гиперемия, отечность) по 10-балльной шкале, наличие повторных высыпаний элементов поражения в течение данного рецидива, количество элементов, длительность стадий патологического процесса, продолжительность рецидива.

Статистическую обработку материалов исследования проводили с применением пакета статистических программ Statistica 10.0 и MS Excel.

### Результаты и обсуждение

При обследовании детей школьного возраста Барнаула было выявлено, что более 1/3 из них (37,3%) имеют в анамнезе проявления герпетической инфекции, срок с момента первого рецидива более 3 лет, в 64% случаев частота возникновения рецидивов составляла 3–5 раз в год. При анализе анкет установлено, что в 65% случаев респонденты считают причиной рецидива герпетической инфекции перенесенные инфекционные заболевания, в 17% — стрессорные факторы, в 10% — переохлаждение, 5% выделили причиной визиты к стоматологу и 3% обследованных не смогли выделить фактор, спровоцировавший рецидив заболевания.

При ответе на вопрос о наиболее частой локализации высыпаний при рецидивах наибольшее число обследованных (57%) указали красную кайму губ, 20% — слизистую оболочку полости рта, 12% — кожу вокруг губ, 5% — углы рта. Остальные респонденты отмечали, что локализация высыпаний при рецидивах варьирует.

Согласно результатам проведенного опроса врачей-стоматологов, наиболее часто в качестве локальной терапии назначаются аналоги нуклеозидов (65%), интерферонотерапия (28%), реже — кератопластики (5%). Около 2% опрошенных не назначают

местные препараты при герпетической инфекции, ограничиваясь пероральным приемом препаратов; 74% респондентов считают необходимым сочетание местной и общей терапии.

Для изучения эффективности местной противовирусной терапии в исследуемые группы были включены пациенты обоих полов в возрасте 6–12 лет. В обеих группах преобладали пациенты женского пола, средний возраст составил около 8,5 лет, давность заболевания 3–4 года, частота рецидивов 2–3 раза в год, средняя длительность рецидива без терапии 10–11 дней (табл. 1). Длительность проявления местных симптомов заболевания была меньшей в 1-й группе, однако не было получено статистически значимых различий при сравнении обеих групп.

Согласно результатам исследования, при сравнении продолжительности течения везикулярной стадии ( $1,5 \pm 0,22$  дня в 1-й группе и  $2,15 \pm 0,16$  дня — во 2-й группе) и стадии эпителизации поражений ( $2,1 \pm 0,13$  и  $2,75 \pm 0,28$  дня соответственно) в группах были получены статистически значимые различия (табл. 2). Данные результаты можно объяснить компонентами геля, которые обуславливают комплексное действие — стимуляцию местного иммунитета (хелатный комплекс германийорганического соединения с гуанином) и ускорение эпителизации (соли альгиновой кислоты). Также было отмечено уменьшение длительности рецидива герпетической инфекции в среднем на 1,5–2 дня в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ( $p < 0,05$ ).

### Заключение

В результате проведенного исследования оба исследуемых препарата показали клиническую эффективность в топической терапии, снижая выраженность субъективных симптомов заболевания. У пациентов, применявших в качестве местной монотерапии классический препарат, регресс клинической симптоматики был незначительным: в среднем клиническое выздоровление наступало на 9–10-й день. В группе пациентов, получавших лечение гелем «Герпенокс», клиническое выздоровление наступало на 7–8-й день, в целом за счет уменьшения продолжительности везикулярной стадии и ускорения эпителизации поражений. Изучаемые препараты не оказали влияния на частоту возникновения последующих рецидивов заболевания.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	1-я группа (Герпенокс)	2-я группа (Зовиракс)
Пол (мальчики/девочки)	9 / 11	8 / 12
Возраст, годы	$8,85 \pm 0,61$	$8,65 \pm 0,64$
Давность заболевания, годы	$3,7 \pm 0,49$	$4,3 \pm 0,6$
Средняя частота рецидивов в год	$2,35 \pm 0,36$	$2,45 \pm 0,33$
Длительность рецидива, дни	$11,15 \pm 0,38$	$10,9 \pm 0,57$

Таблица 2. Длительность (в днях) клинических проявлений рецидива герпетической инфекции у пациентов исследуемых групп

Параметр	1-я группа (Герпенокс)	2-я группа (Зовиракс)
Текущий рецидив	7,55*±0,33	9,15±0,43
<b>Местные симптомы:</b>		
зуд	1,5±0,23	1,9±0,19
жжение	1,6±0,22	1,85±0,21
боль	1,95±0,22	2,15±0,26
гиперемия	2,15±0,26	2,35±0,29
отечность	2±0,2	2,15±0,26
Продромальная стадия и гиперемия	1,05±0,17	1,15±0,16
Везикулярная стадия	1,5±0,22*	2,15±0,16
Эрозивная стадия	1,1±0,14	1,2±0,18
Стадия образования корочек	1,8±0,18	2,05±0,22
Стадия эпителизации	2,1±0,13*	2,75±0,28

Примечание. \*Статистически значимые различия данных при  $p < 0,05$ .

В заключение следует отметить, что местные противовирусные средства не являются достаточно эффективными для профилактики [19], поскольку топическое применение не позволяет доставить лечебное средство к месту реактивации вируса. У пациентов с тяжелым течением рецидивов герпетической инфекции для профилактики, зачастую, необходима

супрессивная пероральная терапия, а в период рецидива — прием ациклических нуклеозидов перорально в лечебной дозе. Топические средства позволяют уменьшить срок течения, выраженность клинических проявлений и дискомфорта для пациента, а также снизить риск распространения инфекции в популяции.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Hodge R.A., Field H.J. Antiviral agents for herpes simplex virus. *Adv Pharmacol* 2013; 67: 1–38.
- Kriesel J.D., Jones B.B., Matsunami N. et al. C21orf91 genotypes correlate with herpes simplex labialis (cold sore) frequency: description of a cold sore susceptibility gene. *J Infect Dis* 2011; 204: 11: 1654–1662.
- Opstelten W., Neven A.K., Eekhof J. Treatment and prevention of herpes labialis. *Canad Fam Physician* 2008; 54: 12: 1683–1687.
- Malkin J.E. Epidemiology of Herpes simplex virus infection in developed countries. *Herpes J IHFM* 2004; 11: Suppl 1: 2–23.
- Chayavichitsilp P., Buckwalter J.V., Krakowski A.C. et al. Herpes simplex. *Pediatr Rev* 2009; 30: 4: 119–129.
- Jansen M.A., van den Heuvel D., Bouthoorn S.H. et al. Determinants of Ethnic Differences in Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Herpes Simplex Virus Type 1 Seroprevalence in Childhood. *J Pediatr* 2015; 170: 126–134.
- Shaibu A.M., Aminu M., Musa B.O. et al. Seroprevalence of IgG antibodies to herpes simplex virus type-1 in Nigerian children. *Niger J Med* 2014; 23: 1: 40–45.
- Xu F., Lee F.K., Morrow R.A. et al. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 in children in the United States. *J Pediatr* 2007; 151: 374–377.
- Mahiet C., Ergani A., Huot N et al. Structural Variability of the Herpes Simplex Virus 1 Genome In Vitro and In Vivo. *J Virol* 2012; 86: 16: 8592–8601.
- Lorette G., Crochard A., Mimaud V. et al. A survey on the prevalence of orofacial herpes in France: the INSTANT Study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 225–232.
- Spruance S.L., Kriesel J.D., Evans T.G., McKeough M.B. Susceptibility to herpes labialis following multiple experimental exposures to ultraviolet radiation. *Antiviral Res* 1995; 28: 57–67.
- Spruance S.L. Pathogenesis of herpes simplex labialis: experimental induction of lesions with UVlight. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 366–368.
- Stock C., Guillén-Grima F., de Mendoza J.H. et al. Risk factors of herpes simplex type 1 (HSV-1) infection and lifestyle factors associated with HSV-1 manifestations. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 885–890.
- Wheeler C.E. The herpes simplex problem. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1Pt 2: 163–168.
- Esmann J. The many challenges of facial herpes simplex virus infection. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: Suppl 1: 17–27.
- Daniels C.A., LeGoff S.G. Shedding of infectious virus/antibody complexes from vesicular lesions of patients with recurrent herpes labialis. *Lancet* 1975; 2: 524–528.
- Fatahzadeh M., Schwartz R.A. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 737–763.
- Боква Т.А. Герпесвирусные инфекции у детей: современные возможности терапии. *Лечащий врач* 2015; 6: 37–39. (Bokova T.A. Herpesvirus infection in children: current treatment options. *Lechashhij vrach* 2015; 6: 37–39. (in Russ))
- Gilbert S.C. Management and prevention of recurrent herpes labialis in immunocompetent patients. *Herpes* 2007; 14: 56–61.

Поступила 04.07.2016  
Received on 2016.07.04



# для местного применения by R.O.C.S.<sup>®</sup> **Герпенокс**<sup>®</sup>

гель стоматологический

Товар сертифицирован. На правах рекламы



- Устраняет ощущение боли, жжение, зуд, отёк и воспаление\*
- Повышает местный иммунитет
- Ускоряет заживление и предотвращает появление трещин и шрамов\*
- Предупреждает развитие герпетических высыпаний

## ЭФФЕКТ ЗАМЕТЕН ПОСЛЕ ПЕРВОГО ПРИМЕНЕНИЯ!

ОРИГИНАЛЬНОЕ ЗАПАТЕНТОВАННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ И МИКРОТРАВМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА, КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ И КОЖИ ВОКРУГ НИХ (СТОМАТИТ, ГИНГИВИТ, ПАРОДОНТИТ, ГИНГИВОСТОМАТИТ, КАНДИДОЗ, АФТОЗ, ХЕЙЛИТ, «ПРОСТУДА НА ГУБАХ» И ДР.), В ТОМ ЧИСЛЕ ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА

\* Клинические исследования Сарап Л.Р.

[www.herpenox.ru](http://www.herpenox.ru)

**СТОП ГЕРПЕС, СТОМАТИТ, ПАРОДОНТИТ, АФТОЗ и др.**

## Возможности антенатальной профилактики пищевой аллергии у детей раннего возраста

О. В. Тарасова<sup>1</sup>, М. В. Гмошинская<sup>2</sup>, Т. Б. Сенцова<sup>2</sup>, С. Н. Денисова<sup>1,3</sup>, В. А. Ревякина<sup>2</sup>,  
Л. И. Ильенко<sup>1</sup>, М. Ю. Белицкая<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ «НИИ питания» РАМН, Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ «Детская городская поликлиника №10» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

## Possibilities of antenatal prevention of food allergy in young children

O. V. Tarasova<sup>1</sup>, M. V. Gmshinskaya<sup>2</sup>, T. B. Sentsova<sup>2</sup>, S. N. Denisova<sup>1,3</sup>, V. A. Revyakina<sup>2</sup>,  
L. I. Iliencko<sup>1</sup>, M. Yu. Belitskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; <sup>2</sup>Research Institute of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; <sup>3</sup>City Children's Polyclinic Ten, Moscow Healthcare Department, Russia

Цель работы — определение эффективности антенатальной профилактики пищевой аллергии у детей. Под наблюдением находились 248 пар мать–дети. В зависимости от потребляемого рациона питания матерей в период гестации новорожденные были разделены на три подгруппы: 1-я подгруппа — 37 детей, матери которых в период гестации получали гипоаллергенную диету; 2-я подгруппа — 29 младенцев, матери которых на последних сроках гестации соблюдали гипоаллергенную диету и получали пробиотик *Lactobacillus reuteri* Protectis; 3-я подгруппа — 82 ребенка, матери которых получали гипоаллергенный рацион с заменой коровьего молока на новозеландское козье молоко «Амалтея» в сочетании с приемом пробиотика в период гестации.

Различий антропометрических показателей между группами новорожденных детей не получено. Анализ кишечной микрофлоры выявил, что повышенные показатели клебсиеллы, энтерококков, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* достоверно чаще встречались у новорожденных из группы сравнения ( $p < 0,05$ ). У младенцев из 3-й подгруппы, матери которых получали на последних сроках гестации лактобактерии и цельное козье молоко «Амалтея», чаще встречалось нормальное количество бифидо- и лактобактерий ( $p < 0,05$ ) и низкое содержание условно-патогенной флоры ( $p < 0,05$ ) в составе кишечной микрофлоры. Кроме того, применение гипоаллергенной диеты с включением козьего молока и/или лактобактерий *reuteri* Protectis у матерей на последних сроках гестации снижало у детей частоту и степень сенсибилизации к коровьему и козьему молоку.

**Ключевые слова:** дети, беременные женщины, питание, аллергия, пробиотик, козье молоко.

**Для цитирования:** Тарасова О. В., Гмошинская М. В., Сенцова Т. Б., Денисова С. Н., Ревякина В. А., Ильенко Л. И., Белицкая М. Ю. Возможности антенатальной профилактики пищевой аллергии у детей раннего возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 118–124. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-118-124

**Objective:** to determine the efficiency of antenatal prevention of food allergy in children. A total of 248 mother-child pairs were followed up. According to their maternal feeding pattern during pregnancy, the newborn infants were divided into 3 subgroups. Subgroup 1 consisted of 37 infants whose mothers had ingested a hypoallergenic diet during pregnancy. Subgroup 2 entered 29 babies, whose mothers had adhered to a hypoallergenic diet and received the probiotic *Lactobacillus reuteri* Protectis in the last stages of gestation. Subgroup 3 comprised 82 infants whose mothers had received a diet with a hypoallergenic substitute of cow's milk for the New Zealand goat's milk Amalthea in combination with the probiotic during pregnancy.

There were no differences between the neonatal groups in anthropometric indicators. Analysis of intestinal microbiota showed that significantly more children had an increasing amount of *Klebsiella*, enterococci, *Candida albicans*, and *Staphylococcus aureus* in the comparison group ( $p < 0.05$ ). Subgroup 3 babies whose mother had received lactobacilli and the whole goat's milk Amalthea were more frequently found to have normal levels of bifidobacteria and lactobacilli ( $p < 0.05$ ) and a smaller number of opportunistic pathogens ( $p < 0.05$ ) in the enteric flora. In addition, the hypoallergenic diet including goat's milk and/or *Lactobacillus reuteri* Protectis in mothers in the last stages of gestation reduced the frequency and degree of sensitization to cow's and goat's milk in the infants.

**Keywords:** infants, pregnant women, nutrition, allergy, probiotic, goat's milk.

**For citation:** Tarasova O. V., Gmshinskaya M. V., Sentsova T. B., Denisova S. N., Revyakina V. A., Iliencko L. I., Belitskaya M. Yu. Possibilities of antenatal prevention of food allergy in young children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2016; 61: 5: 118–124 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-118-124

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Тарасова Ольга Владимировна — к. м. н., асс. кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Ильенко Лидия Ивановна — д. м. н., проф., зав. кафедрой

Денисова Светлана Николаевна — д. м. н., проф. кафедры, врач-педиатр Детской городской клинической больницы №9 им. Г. Н. Сперанского г. Москвы 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Сенцова Татьяна Борисовна — д. м. н., проф., зав. лабораторией клинической

биохимии, иммунологии и аллергологии Клиники НИИ питания РАМН Ревякина Вера Афанасьевна — д. м. н., проф., зав. аллергологическим отделением

Гмошинская Мария Владимировна — д. м. н., вед. н. сотр. отдела детского питания

115446 Москва, Каширское шоссе, д. 21

Белицкая Марина Юрьевна — к. м. н., врач-гастроэнтеролог Детской городской поликлиники №10

119331 Москва, ул. Марии Ульяновой, д. 13

**Р**азвитие пищевой аллергии у детей имеет мультифакторный характер. К факторам риска возникновения пищевой аллергии относят аллергические заболевания у матери, токсикозы беременных, медикаментозную терапию беременной, перегрузку пищевого рациона кормящих женщин молочными продуктами. Выявление детей с повышенным риском развития аллергических реакций позволяет провести соответствующую профилактику задолго до рождения ребенка.

Аллергические реакции развиваются только в сенсibilизированном организме при повторном контакте с аллергеном и сопровождаются аллергическим воспалением, повреждением тканей и появлением клинических симптомов аллергических болезней. В период внутриутробного развития воздействие внешних факторов может вызывать внутриутробную сенсibilизацию. Организм ребенка знакомится как с физиологическими наборами антигенов, так и с антигенами, которые служат потенциальными индукторами аллергии. Происходит процесс формирования толерантности. Однако существуют научные работы, в которых доказано, что такой контакт является фактором внутриутробной сенсibilизации [1].

Защиту человека от чужеродных агентов обеспечивает иммунная система, обладающая мощными механизмами защиты, среди которых основными внешними барьерами, предотвращающими проникновение микроорганизмов в организм человека, являются кожа и слизистые оболочки [2–5]. Состояние иммунной системы новорожденного ребенка сдерживает избыточный иммунный ответ, который мог бы возникнуть на повышенную антигенную стимуляцию. Это становится возможным за счет незрелости многих звеньев иммунитета и повышенной функции супрессорных, т.е. сдерживающих факторов иммунитета [6].

В реализации наследственной предрасположенности особую роль в антенатальном периоде играет высокий уровень антигенной нагрузки на плод, связанный с патологическим течением беременности и родов, с нарушением питания матери во время беременности, нерациональным приемом медикаментозных препаратов (например, низкомолекулярных гепаринов, но-шпы, папаверина, дюфастона), воздействием профессиональных вредностей, односторонним углеводным питанием, злоупотреблением продуктами, являющихся облигатными аллергенами [7–9].

Предполагается, что антиген может проникнуть через плаценту в организм плода как в комплексе с IgE-антителами матери, так и с амниотической жидкостью в кишечник плода [10]. Сформулированы основные принципы антенатальной профилактики пищевой аллергии, которые включают: рациональное питание здоровой беременной женщины; гипоаллергенное питание беременной женщины,

страдающей аллергической патологией; улучшение экологической обстановки и создание гипоаллергенных бытовых условий [11–15].

Атопический статус начинает формироваться в антенатальном периоде развития [16]. Поэтому совокупность факторов риска, действующих в антенатальном и постнатальном периодах и вызывающих сенсibilизацию организма, нуждается в углубленном изучении.

Целью работы было определение эффективности антенатальной профилактики пищевой аллергии у детей, родившихся у наблюдавшихся беременных женщин.

## Материал и методы

В исследование вошли 248 беременных и кормящих женщин, из них 148 женщин наблюдались до и на фоне диетотерапии с включением пробиотиков (лактобактерии *reuteri* Protectis) и заменой коровьего молока на цельное козье молоко, посещали лекции по подготовке к родам и к будущему грудному вскармливанию (основная группа). Группы сравнения составили 100 беременных женщин, получавших обычный рацион питания и не посещавших занятия по подготовке к родам. Возраст женщин составлял от 21 года до 42 лет. В возрасте от 21 года до 25 лет было 96 (38,7%) женщин, от 26 до 35 лет — 115 (46,4%), старше 36 лет — 37 (14,9%). Наблюдаемая беременность была первой у 193 (77,8%) из 248 женщин, повторной — у 55 (22,2%). Данные о соматическом здоровье женщин и течении беременности у группы сравнения были взяты из амбулаторных карт. Наблюдение за беременными проводилось в течение последних 3 мес гестации до родов, затем в течение 1 мес после родов, в целом от 3 до 4 мес.

Критерии включения беременных женщин в исследование: отсутствие на момент проведения исследования обострения хронической патологии, аллергических реакций, острых заболеваний желудочно-кишечного тракта, тяжелых инфекций; женщины не использовали пробиотики (примадофилус, нормофлорины, аципол, линекс, бифидумбактерин) и ранее не получали козье молоко.

Анализ питания и оценка потребляемых пищевых продуктов были проведены у всех беременных женщин [17, 18]. Потребление молочных продуктов женщинами не превышало рекомендуемые нормы для этой категории населения [19]. Не переносили молоко и молочные продукты 27,7% женщин основной группы.

В зависимости от потребляемого рациона питания беременные женщины были разделены на три подгруппы: 1-я подгруппа — 37 (25%) женщин, получавших гипоаллергенную диету; 2-я подгруппа — 29 (19,5%) беременных, соблюдавших гипоаллергенную диету и получавших пробиотик *Lactobacillus reuteri* Protectis; 3-я подгруппа — 82 (55,4%) женщины,

получавшие гипоаллергенный рацион с заменой коровьего молока на новозеландское козье молоко «Амалтея» в сочетании с приемом пробиотика. Лактобактерии назначались в соответствии с рекомендуемыми дозами курсом в течение 1 мес на 36–38-й неделе гестации. Пробиотик хорошо переносился беременными женщинами, побочных эффектов и осложнений не наблюдалось.

У женщин основной группы родились 103 (69,5%) мальчика и 45 (30,5%) девочек, в группе сравнения мальчиков было 76 (76%), девочек — 24 (24%). Родившиеся дети, так же, как и их матери, были разделены на две группы — основную (148 детей) и группу сравнения (100 детей). Наблюдение за детьми проводилось в течение 1-го месяца после рождения. Все дети находились на грудном вскармливании. Всем новорожденным проводилось общеклиническое наблюдение, оценка физического развития, копрологические анализы, исследование микрофлоры кишечника на первом месяце жизни.

Патологическое течение антенатального периода в основной группе детей имело место в 75% случаев, в группе сравнения — в 78%. К неблагоприятным факторам антенатального периода относились: угроза прерывания беременности, гестозы, перенесенные инфекции, анемии, медикаментозная терапия, аллергическая патология и заболевания желудочно-кишечного тракта у матери, прием высокоаллергенных продуктов в период беременности.

В зависимости от потребляемого матерью в период беременности рациона питания дети основной группы были также разделены на три подгруппы: 1-я подгруппа — 37 детей, матери которых соблюдали гипоаллергенную диету на последних сроках гестации. Из 37 детей этой подгруппы отягощенный аллергологический анамнез со стороны матери был у 46%, по отцу — у 29,7%, со стороны других родственников — у 24,3%. Во 2-ю подгруппу вошли 29 детей, матери которых соблюдали на последних сроках гестации гипоаллергенную диету и принимали пробиотики (лактобактерии). В этой подгруппе со стороны матери наследственная отягощенность по аллергии наблюдалась у 31%, по отцу — у 34,5% и болели другие родственники — у 10,3%. В 3-ю подгруппу включены 82 младенца матери, которых

на последних сроках гестации соблюдали гипоаллергенный рацион питания с включением козьего молока «Амалтея» и пробиотиков. Отягощенный аллергологический анамнез со стороны матери имели 42,7%, со стороны отца — 22% и болели другие родственники — у 39% (табл. 1). У младенцев 1-й подгруппы достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) встречался отягощенный аллергологический анамнез у матери. Аллергические заболевания других родственников достоверно реже встречались во 2-й подгруппе ( $p < 0,05$ ).

У всех детей проводилось определение аллергенспецифических IgE и IgG4 антител к белку коровьего молока и козьему молоку в копрофильтратах. Для количественного определения аллергенспецифических антител к молочным белкам в копрофильтратах использовался неконкурентный иммуноферментный анализ с применением специальных тест-систем фирмы Allergopharma (Германия).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью ПО «Statistica 7 для Windows». Проводился расчет средних значений признака ( $M$ ), стандартных ошибок среднего признака ( $m$ ). Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей) использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. При помощи U-критерия Манна–Уитни была проведена оценка достоверности различий при значениях вероятности  $p < 0,05$ . Данные в группах расценивались как статистически значимые при  $p < 0,05$  или статистически высокозначимые при  $p < 0,01$ .

### Результаты и обсуждение

Из 248 детей масса тела при рождении менее 3000 г была у 28 (11,3%) новорожденных, от 3000 до 3500 г — у 115 (46,4%), от 3500 до 4000 г — у 92 (37%) и более 4000 г — у 13 (5,3%). В основной группе количество детей с массой от 3500 до 4000 г было достоверно больше ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения: 48 и 21% соответственно. Не наблюдалось достоверных различий между показателями массы тела при рождении в сравниваемых группах с массой менее 3000 и более 4000 г (табл. 2).

При сравнении антропометрических показателей у наблюдавшихся детей в 1-й месяц жизни существенных различий как в основной группе, так и группе

Таблица 1. Наследственная отягощенность по аллергии у наблюдавшихся новорожденных детей, абс. (%)

Подгруппа детей	Наличие аллергических заболеваний					
	у матери		у отца		у родственников	
	есть	нет	есть	нет	есть	нет
1-я (n=37)	17 (46,0)	20 (54,0)	11 (29,7)	26 (70,3)	9 (24,3)	28 (75,7)
2-я (n=29)	9 (31,0)	20 (69,0)	10 (34,5)	19 (65,5)	3 (10,3)*	26 (89,7)
3-я (n=82)	35 (42,7)	47 (57,3)	18 (22,0)	64 (78,0)	32 (39,0)	50 (61,0)
Группа сравнения	41 (41,0)	59 (59,0)	25 (15,0)	75 (75,0)	8 (8,0)*	92 (92,0)

Примечание: Здесь и в табл. 4 и 5: \* — критерий  $\chi^2$  Пирсона, различия достоверны при  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Показатели массы и длины тела при рождении у наблюдаемых новорожденных детей

Показатель	Основная группа			Группа сравнения
	подгруппа			
	1-я	2-я	3-я	
Масса, г	3491±41,3	3462±61,6	3502±42,5	3496±41,4
Длина тела, см	52,13±0,45	51,75±0,39	52,07±0,33	52,81±0,46

Таблица 3. Показатели массы и длины тела у детей через 1 мес после рождения

Показатель	Основная группа			Группа сравнения
	подгруппа			
	1-я	2-я	3-я	
Масса, г	4157±44,3	4261±46,6	4337±47,5	4218±43,2
Длина тела, см	55,14±0,54	56,95±0,69	57,09±0,73	55,93±0,56

сравнения не обнаружено. Наибольшая прибавка массо-ростовых параметров отмечалась у детей из 3-й подгруппы (4337 г и 57 см), однако различия были недостоверны. Полученные результаты соответствовали таблицам средних антропометрических данных у детей в 1-й месяц жизни [20] (табл. 3).

У новорожденного ребенка одной из основных функций нормальной кишечной микрофлоры является формирование иммунологической толерантности. Нарушение кишечного микробиома может быть фактором, запускающим реакции, приводящие к атопии у детей раннего возраста [21]. В литературе есть данные о влиянии кишечного микробиоценоза матери на состояние здоровья ребенка. Кроме того, большое влияние на процесс колонизации кишечника у новорожденных детей оказывает питание беременной матери и наличие или отсутствие у нее гастродуоденальной патологии.

Использование пробиотиков в сочетании с гипоаллергенной диетой у женщин на последних сроках гестации и в период лактации дало положительный превентивный эффект [22, 23]. В настоящее время

существует множество публикаций о защитных механизмах грудного вскармливания, так как только грудное вскармливание способствует колонизации кишечника новорожденных и грудных детей бифидодоминантной микрофлорой [21, 22, 24].

Проведено изучение кишечной микробиоты у новорожденных детей трех подгрупп и группы сравнения на фоне грудного вскармливания (табл. 4). При анализе полученных данных отклонения в составе кишечной микробиоты, соответствующие 1–2-й степени дисбиоза, обнаружены у 27% детей 1-й подгруппы, у 24% — 2-й подгруппы, 23,1% детей 3-й подгруппы и 26% младенцев группы сравнения. Однако достоверно чаще сниженное количество бифидо- и лактобактерий наблюдалось в группе сравнения (у 19% против 26% в основной группе;  $p < 0,05$ ). Повышенные показатели клебсиеллы, энтерококков, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* также достоверно чаще встречались у детей группы сравнения ( $p < 0,05$ ). У детей группы сравнения реже определялось снижение количества кишечной палочки (у 12%), чем в трех основных подгруппах (у 18,9,

Таблица 4. Влияние питания матери во время беременности на характер отклонений кишечной микрофлоры у детей, абс. (%)

Вид микроорганизма	Основная группа			Группа сравнения (n=100)
	подгруппа			
	1-я (n=37)	2-я (n=29)	3-я (n=82)	
<i>E.coli</i> ↓	7 (18,9)	7 (24,0)	19 (23,1)	12 (12,0)*
<i>E.coli</i> СФ ↑	9 (24,3)	6 (20,6)	18 (21,9)	8 (8,0)
<i>E.coli hem</i> ↑	8 (21,6)	6 (20,6)	14 (17,0)	17 (17,0)
<i>E.coli lac</i> ↑	10 (27,0)	7 (24,0)	19 (23,1)	12 (12,0)*
Бифидобактерии ↓	7 (18,9)	4 (13,7)	7 (8,5)	19 (19,0)*
Лактобактерии ↓	8 (21,6)	5 (17,2)	12 (14,6)	26 (26,0)*
<i>Staphylococcus aureus</i> ↑	6 (16,2)	3 (10,3)	7 (8,5)	17 (17,0)*
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ↑	6 (16,2)	5 (17,2)	13 (15,8)	18 (18,0)
<i>Enterococcus</i> ↑	8 (21,6)	6 (20,6)	14 (17,0)	25 (25,0)
<i>Candida albicans</i> ↑	4 (10,8)	3 (10,3)	5 (6,0)	13 (13,0)

24 и 23,1% соответственно). У детей трех подгрупп также чаще наблюдалось повышенное содержание штаммов *E.coli* со слабоферментативными свойствами (24,3, 20,6 и 21,9 соответственно). У детей 3-й подгруппы, матери которых получали на последних сроках гестации лактобактерии и цельное козье молоко, чаще определялось нормальное количество бифидо- и лактобактерий ( $p < 0,05$ ) и низкое содержание условно-патогенной флоры ( $p < 0,05$ ) в составе кишечной микрофлоры.

В табл. 5 представлены показатели копрологического исследования у 248 детей основной группы и группы сравнения. Обнаружено, что у детей первой подгруппы и группы сравнения достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще встречались кислая реакция кала (81,1 и 60% соответственно), жирные кислоты (29,8 и 36%), мыла (56,8 и 51%), слизь (37,8 и 48%) в фекалиях. Наличие непереваренной клетчатки (20%), мыла (46%), крахмала (25%) достоверно реже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с остальными детьми определялось в 3-й подгруппе детей, матери которых использовали гипоаллергенный рацион с включением цельного козьего молока и лактобактерий. По наличию содержания единичных лейкоцитов и эритроцитов в кале существенных различий у обследованных детей не отмечалось.

У всех наблюдавшихся детей были изучены аллергенспецифические IgE- и IgG4- антитела к белку коровьего молока и козьему молоку в копрофильтратах. К концу 1-го месяца жизни на естественном вскармливании у младенцев основной группы частота встречаемости латентной (асимптоматической) сенсибилизации по данным аллергенспецифических

IgE- антител к белку коровьего молока была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем у детей из группы сравнения (12,8 и 16% соответственно), как и частота встречаемости повышенных показателей IgG4- антител к белку коровьего молока (14,86 и 28% соответственно). Такая же тенденция наблюдалась в отношении частоты латентной сенсибилизации (в основной группе 10,1%, в группе сравнения 13%) и повышенных показателей IgG4- антител к козьему молоку (20,27 и 30% соответственно). Наиболее высокая концентрация аллергенспецифических IgE- и IgG4- антител к белку коровьего молока и козьему молоку в пределах +2 ( $p < 0,05$ ) была у детей 1-й подгруппы, матери которых на последних сроках гестации получали только гипоаллергенную диету, и у младенцев из группы сравнения, матери которых не соблюдали диетических рекомендаций в период гестации (табл. 6).

Таким образом, все дети, рожденные от наблюдавшихся нами беременных женщин, имели нормальное физическое развитие. Достоверных различий антропометрических показателей между группами новорожденных детей не получено. Анализ кишечной микробиоты у детей трех подгрупп и группы сравнения показал, что повышенные показатели клебсиеллы, энтерококков, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* также достоверно чаще встречались у новорожденных из группы сравнения ( $p < 0,05$ ), матери которых не соблюдали диетических рекомендаций и не употребляли пробиотиков. У младенцев из 3-й подгруппы, матери которых получали на последних сроках гестации лактобактерии и цельное козье молоко «Амалтея», чаще выявилось нормальное количество

**Таблица 5. Данные копрологического исследования у новорожденных детей**

Показатель	Основная группа						Группа сравнения (n=100)	
	1-я (n=37)		2-я (n=29)		3-я (n=82)		есть	нет
	есть	нет	есть	нет	есть	нет		
Лейкоциты (единичные)	13 (35,1)	24 (64,9)	14 (48,2)*	15 (51,8)	30(36,5)*	52 (63,5)	15 (15,0)	75 (75,0)
Кровь	7 (18,9)	30 (81,1)	9 (31,0)	20 (69,0)	23 (28,0)	59 (72,0)	18 (18,0)	82 (82,0)
Реакция кала кислая	30 (81,1)*	7 (18,9)	13 (44,8)	16 (55,2)	29 (35,3)	53 (64,7)	60 (60,0)*	40 (40,0)
Жир нейтральный	5 (13,5)	32 (86,5)	10 (34,4)*	19 (65,6)	23 (28,0)	59 (72,0)	32 (32,0)*	68 (68,0)
Жирные кислоты	11 (29,8)	26 (70,2)	7 (24,1)	22 (75,9)	24 (29,2)	58 (70,8)	36 (36,0)	64 (64,0)
Мыла	21 (56,8)*	16 (43,2)	9 (31,0)	20 (69,0)	38 (46,0)	44 (54,0)	51 (51,0)	49 (49,0)
Растительная клетчатка: непереваренная	14 (38,0)	23 (62,0)	7 (24,0)	22 (76,0)	16 (20,0)*	66 (80,0)	24 (24,0)	76 (76,0)
переваренная	9 (24,3)	28 (75,7)	7 (24,0)	22 (76,0)	13 (15,8)	69 (84,2)	27 (27,0)	73 (73,0)
Крахмал: внеклеточный	11 (29,7)	26 (70,3)	12 (41,3)	17 (58,7)	21 (25,0)	61 (75,0)	31 (31,0)	69 (69,0)
внутриклеточный	16 (43,2)	21 (56,8)	8 (27,5)	21 (72,5)	17 (21,7)*	65 (79,3)	41 (41,0)	59 (59,0)
Йодофильная флора	10 (27,0)	27 (73,0)	6 (20,6)	23 (79,4)	18 (21,9)	64 (78,1)	22 (22,0)	78 (78,0)
Эритроциты (единичные)	9 (24,3)	28 (75,7)	7 (24,1)*	22 (75,9)	19 (23,1)	63 (76,9)	3 (3,0)*	97 (97,0)
Слизь	14 (37,8)	23 (62,2)	7 (24,1)	22 (75,9)	29 (47,5)	53 (52,5)	48 (48,0)*	52 (52,0)
Дрожжи	2 (5,4)	35 (94,6)	1 (3,44)	28 (96,6)	3 (3,6)	79 (96,4)	4 (4,0)	96 (96,0)

Таблица 6. Концентрация аллергенспецифических IgE- и IgG4-антител к белку коровьего молока и козьему молоку в ко-профильтратах у новорожденных детей ( $M \pm m$ )

Аллергенспецифические антитела	Основная группа			Группа сравнения
	1-я	2-я	3-я	
IgE к белку коровьего молока	1,73±0,32 n=7	0,9±0,15* n=7	0,46±0,11* n=5	1,86±0,73 n=16
IgE белок к козьему молоку	0,96±0,16 n=3	0,68±0,26 n=5	0,25±0,06* n=7	0,92±0,14 n=13
IgG к белку коровьего молока	6,16±1,54 n=7	4,71±1,76 n=6	5,02±0,84 n=9	7,18±1,63 n=28
IgG белок к козьему молоку	5,28±1,51 n=7	1,86±0,46* n=10*	2,66±0,44* n=13	5,78±2,34 n=30

Примечание. Различия в подгруппах и группе сравнения достоверны,  $p < 0,05$ .

Для аллергенспецифических IgE антител значение (Е/мл): 0–0,2 — отсутствие аллергии (+0); 0,3–0,6 — низкая степень аллергии (+1); 0,7–3,5 — умеренная степень аллергии (+2); 3,6–17,0 — высокая степень аллергии (+3).

Для специфических IgG4-антител значение (мкг/мл): 0–1,0 — отсутствие аллергии (+0); 1,1–3,0 — низкая степень аллергии (+1); 3,1–10,0 — умеренная степень аллергии (+2); 10,1–30,0 — высокая степень аллергии (+3).

бифидо- и лактобактерий ( $p < 0,05$ ) и низкое содержание условно-патогенной флоры ( $p < 0,05$ ) в составе кишечной микрофлоры. Кроме того, применение гипоаллергенной диеты с включением козьего молока

и/или лактобактерий reuteri Protectis у матерей на последних сроках гестации снижало частоту и степень сенсibilизации к коровьему и козьему молоку у родившихся детей.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Боровик Т.Э., Гмошинский И.В., Мазо В.К. и др. Оценка проницаемости кишечного барьера у детей первого года жизни с нарушениями функции кишечника. Рос педиатр журн 2002; 4: 7–10. (Borovik T.Eh., Gmoshinskij I.V., Mazo V.K. et al. Rating intestinal permeability barrier in infants with impaired bowel function. Ros pediatri zhurn 2002; 4: 7–10. (in Russ))
- Галанина А.В. Иммунологические параметры, изменения клинико-лабораторных показателей и их коррекция при атоническом дерматите у детей раннего возраста. Автореф. дисс. ... д.м.н. Пермь, 2008; 34. (Galanina A.V. Immunological parameters, change clinical and laboratory parameters and their correction in atopic dermatitis in infants: Avtoref. diss. ... d.m.n. Perm', 2008; 34. (in Russ))
- Хайтов Р.М., Игнат'ева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. М: Медицина 2010; 752. (Khaitov R.M., Ignat'eva G.A., Sidorovich I.G. Immunologiya. Norm and pathology. Moscow: Meditsina 2010; 752. (in Russ))
- Antunez C., Torres M.J., Corzo J.L. Different lymphocyte markers and cytokine expression in peripheral blood mononuclear cells in children with acute atopic dermatitis. Allergol Immunopathol (Madr) 2004; 32: 5: 252–258.
- Балаболкин И.И. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Педиатрия 1997; 1: 63–67. (Balabolkin I.I. Gastrointestinal food allergy in children. Pediatriya 1997; 1: 63–67. (in Russ))
- Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринберг П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение. М: ГЭОТАРМЕД 2000; 768. (Patterson R., Grehmmer L.K., Grinberg P.A. Allergic diseases: diagnosis and treatment. Moscow: GEHOTARMED 2000; 768. (in Russ))
- Белан Э.Б., Гавриков Л.К., Касьянова А.С. и др. Атопический дерматит у детей — пре- и перинатальные факторы риска. Рос аллергол журн 2012; 2: 19–22. (Belan Eh.B., Gavrikov L.K., Kas'yanova A.S. et al. Atopic dermatitis in children — pre- and perinatal risk factors. Ros allergol zhurn 2012; 2: 19–22. (in Russ))
- Lehrer S.B. Genetic modification of food allergens. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 93: 5: Suppl 3: S19–S25.
- Денисова С.Н., Сенцова Т.Б., Белицкая М.Ю. Антенатальные факторы риска развития атопического дерматита у детей и возможности их коррекции в дородовом периоде. Российский аллергологический журнал 2010; 5: 79–86. (Denisova S.N., Sentsova T.B., Belitskaya M.Yu. Antenatal risk factors for atopic dermatitis in children and their possible correction in the prenatal period. Rossijskij allergologicheskij zhurnal 2010; 5: 79–86. (in Russ))
- Погомий Н.Н., Святкина О.Б., Мишина Т.Г. Лейкотриены пуповинной крови как маркеры внутриутробной сенсibilизации и развития аллергических реакций на первом году жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2001; 6: 28–34. (Pogomij N.N., Svyatkina O.B., Mishina T.G. Leukotrienes cord blood as markers of intrauterine sensitization and allergic reactions in the first year of life. Ros vestn perinatol i pediatri 2001; 6: 28–34. (in Russ))
- Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. М: Медина 1999; 239. (Balabolkin I.I., Grebenyuk V.N. Atopic dermatitis in children. Moscow: Medina 1999; 239. (in Russ))
- Конь И.Я., Сафронова А.И. Заболеваемость детей первого года жизни в Российской Федерации: значение алиментарно-зависимой патологии. Вопр детск диетол 2006; 2: 77–79. (Kon' I.Ya., Safronova A.I. The incidence of infants in the Russian Federation: the value of nutrition-related diseases. Vopr detsk dietol 2006; 2: 77–79. (in Russ))
- Тутельян В.А., Конь И.Я., Фатеева Е.М. и др. Алиментарная профилактика пищевой непереносимости у новорожденных и детей первого года жизни, находящихся на грудном вскармливании. Информационное письмо №1. М., 2005; 13. (Tutel'yan V.A., Kon' I.Ya., Fateeva E.M. et al. Nutritional prevention of food intolerance in newborns

- and infants who are breastfed. NEWSLETTER number 1. Moscow, 2005; 13. (in Russ))
14. Денисова С.Н., Белицкая М.Ю., Сенцова Т.Б., Богданова С.В. Постнатальная профилактика аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста. Лечащий врач 2013; 7: 2–4. (Denisova S.N., Belitskaya M.Yu., Sentsova T.B., Bogdanova S.V. Postnatal prevention of allergy to cow's milk protein in infants. Lechashhij vrach 2013; 7: 2–4. (in Russ))
  15. Yang K.D., Chang J.C., Chuang H. Gene-gene and gene-environment interactions on IgE production in prenatal stage. Allergy 2010; 65: 6: 731–739.
  16. Барышников А.Ю., Торубарова Н.А., Алымкулова Э.Д. Иммунологическая характеристика ранних предшественников лимфоидных клеток человека. Гематология и трансфузиология 1985; 11: 45–49. (Baryshnikov A.Yu., Torubarova N.A., Alymkulova E.D. Immunological characterization of early human lymphoid progenitors. Gematologiya i transfuziologiya 1985; 11: 45–49. (in Russ))
  17. Тутельян В.А., Конь И.Я. Руководство по детскому питанию. М: Медицинское информационное агентство, 2004; 661. (Tutel'yan V.A., Kon' I.Ya. Guidelines on child nutrition. M Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2004; 661. (in Russ))
  18. Химический состав пищевых продуктов. Справочные таблицы. Под ред. И.М. Скурихина и В.А. Шатерникова. М: «Легкая и пищевая промышленность», 1984; 328. (The chemical composition of the foodstuff. Reference tables. I.M. Skurihin, V.A. Shaternikov (eds). Moscow: «Legkaja i pishhevaia promyshlennost'», 1984; 328. (in Russ))
  19. Алиментарная профилактика пищевой непереносимости у новорожденных и детей первого года жизни, находящихся на грудном вскармливании. Информационное письмо № 1 Департамента здравоохранения города Москвы. М 2005; 13. (Alimentary prevention of food intolerance in infants and infants who are breastfed. NEWSLETTER number 1. Moscow 2005; 13. (in Russ))
  20. Оценка основных антропометрических данных, полового созревания и артериального давления у детей. Методические рекомендации. Под ред. И.М. Воронцова. Л 1984; 43. (Assessment of basic anthropometric data, puberty and blood pressure in children. Methodical recommendations. I.M. Voroncov (ed.). Leningrad 1984; 43. (in Russ))
  21. Ogden N.S., Bielory L. Probiotics: a complementary approach in the treatment and prevention of pediatric atopic disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005; 5: 179–184.
  22. Isolauri E., Rautava S., Kalliomaki M. Role of probiotics in food hypersensitivity. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002; 2: 263–271.
  23. Rautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 1: 119–121.
  24. Avtrican Academy of Pediatrics. Work Group on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 1997; 100: 1035–1039.

Поступила 05.07.2016  
Received on 2016.07.05



## ВЫРАСТИМ ЗДОРОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ВМЕСТЕ!

**Смеси НЭННИ®** - это современные полностью адаптированные формулы на основе натурального цельного козьего молока из фермерских хозяйств Новой Зеландии.

**БИБИКАШИ®** - детские каши на основе козьего молока и смеси НЭННИ, с добавлением комплекса растительных пребиотиков.

**Фруктово-молочное пюре БИБИКОЛЬ®** - готовое блюдо прикорма 5 видов с высокой питательной и энергетической ценностью на основе козьего творога и фруктов. Без добавления соли, сахара, глютена.

**Эффективность и безопасность всех продуктов БИБИКОЛЬ клинически доказана**

горячая линия 8 800 200 888 0  
[www.bibicall.ru](http://www.bibicall.ru)

## **УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

30 ноября – 1 декабря 2016 года в г. Казани состоится XIII Российская конференция «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе», VII Конференция педиатров-нефрологов ПФО, V Конференция детских гастроэнтерологов Приволжского федерального округа, IV Конференция неонатологов ПФО.

Место проведения: г. Казань, Гостинично-развлекательный комплекс «Корстон-Казань», ул. Н. Ершова, 1А

**Организаторы конференции:** Министерство здравоохранения РТ, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии РНИМУ МЗ РФ, Казанский государственный медицинский университет, Казанская государственная медицинская академия, Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ.

**Участники конференции:**

- руководители служб охраны материнства и детства территорий России,
- главные специалисты органов управления здравоохранения регионов России,
- главные врачи детских больниц, поликлиник, детских диагностических центров,
- ведущие ученые в области педиатрии и детской хирургии,
- практические врачи-педиатры и детские хирурги, инфекционисты, неврологи, неонатологи, стоматологи.

Всю интересующую Вас информацию Вы можете получить по контактными телефонам оргкомитета и на сайте конференции после 10 июня 2016 года.

### **АДРЕС ОРГКОМИТЕТА КОНФЕРЕНЦИИ:**

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, КГМУ Минздрава РФ, оргкомитет Российской конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе».

### **Контактные телефоны:**

тел./факс (843) 267-81-00 (профессор Владимир Алексеевич Анохин),  
+7 (917) 269-64-71 (Светлана Николаевна Власова), e-mail: tatexpo@mi.ru  
+7 (917) 254-83-83 (Тамара Самуиловна Хасбиулина), tamara-tatexpo@yandex.ru

**СОДЕРЖАНИЕ**

**CONTENTS**

<i>Анохин В.А., Сабитова А.М.</i> Инфекции, вызванные вирусами герпеса 6-го типа: современные особенности	127	<i>Anokhin V.A., Sabitova A.M.</i> Infections caused by herpes virus type 6: modern features
<i>Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Шайдуллина А.Х., Гарипова И.Д., Айбатова Г.И.</i> Мононуклеозоподобный синдром у детей	132	<i>Fatkullina G.R., Anokhin V.A., Shaydullina A.Kh., Garipova I.D., Aybatova G.I.</i> Mononucleosis-like syndrome in children
<i>Халиуллина С.В., Анохин В.А.</i> Особенности острых кишечных инфекций у детей с атопическим дерматитом	136	<i>Khaliullina S.V., Anokhin V.A.</i> Carbocysteines in the current therapy of lung diseases in children
<i>Закиров И.И., Сафина А.И., Шагиахметова Д.С.</i> Дифференциальная диагностика рецидивирующего бронхита у детей	141	<i>Zakirov I.I., Safina A.I., Shagiahmetova D.S.</i> Differential diagnosis of recurrent bronchitis in children
<i>Садькова Д.И., Сабирова Д.Р., Шакирова А.Р., Фирсова Н.Н., Хуснуллина Г.А., Кустова Н.В.</i> Портопультмональная гипертензия у ребенка	149	<i>Sadykova D.I., Sabirova D.R., Shakirova A.R., Firsova N.N., Khusnullina G.A., Kustova N.V.</i> Portopulmonary hypertension in a child
<i>Камалова А.А., Шакирова А.Р.</i> Диагностика и лечение гепатопультмонального синдрома у детей	155	<i>Kamalova A.A., Shakirova A.R.</i> Hepatopulmonary syndrome in pediatric patients (clinical presentation)
<i>Мальцев С.В., Михайлова Т.В., Винокурова С.С.</i> Снижение минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией, нефролитиазом и нефрокальцинозом	160	<i>Maltsev C.V., Mikhailova T.V., Vinokurova S.S.</i> Reduced bone mineral density in children with hypercalciuria, nephrolithiasis and nephrocalcinosis
<i>Сафина А.И., Абдуллина Г.А., Даминова М.А.</i> Становление функций почек у детей, родившихся преждевременно	166	<i>Safina A.I., Abdullina G.A., Daminova M.A.</i> Formation renal function in children born prematurely
<i>Сафина Л.З., Шакирова А.З., Салманидина Д.Р.</i> Фетальный алкогольный синдром и синдром абстиненции у новорожденных	174	<i>Safina L.Z., Shakirova A.Z., Salmanidina D.R.</i> Fetal alcohol syndrome and neonatal withdrawal syndrome
<i>Волгина С.Я.</i> Клинические диагностические критерии типичного и атипичного вариантов синдрома Ретта у детей	179	<i>Volgina S.Ya.</i> Clinical diagnostic criteria for typical and atypical variants of Rett syndrome in children
<i>Биктимирова А.А., Рылова Н.В., Сухоруков В.С.</i> Особенности обмена аминокислот у юных спортсменов	183	<i>Biktimirova A.A., Rylova N.V., Sukhorukov V.S.</i> Specific features of amino acid metabolism in young athletes

# Инфекции, вызванные вирусами герпеса 6-го типа: современные особенности

В.А. Анохин, А.М. Сабитова

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет им. С.В. Курашова» Минздрава РФ, Казань, Россия

## Infections caused by herpes virus type 6: modern features

Anokhin V.A., Sabitova A.M.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Представлен обзор современных сведений об этиологии, эпидемиологии, клинических проявлениях инфекции, вызванной вирусами герпеса 6-го типа у детей и взрослых, рассмотрены вопросы диагностики с использованием лабораторных методов исследования и принципы лечения данной патологии.

**Ключевые слова:** дети, инфекция, вирусы герпеса 6-го типа, этиология, эпидемиология, клиническая картина, принципы диагностики, лечение.

**Для цитирования:** Анохин В.А., Сабитова А.М. Инфекции, вызванные вирусами герпеса 6-го типа: современные особенности. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 127–131. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–127–131

**The article presents modern data on etiology, epidemiology, clinical manifestations of infection caused by the herpes simplex viruses type 6. The problems of the use of laboratory methods of research and treatment of infections.**

**Keywords:** children, infection, herpes virus type 6, etiology, epidemiology, clinical picture, diagnosis, principles of treatment.

**For citation:** Anokhin V.A., Sabitova A.M. Infections caused by herpes virus type 6: modern features. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 127–131 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–127–131

Широчайшая распространенность вирусов семейства Herpesviridae и растущее число сообщений последних лет об их значении в формировании как инфекционной, так и неинфекционной патологии — вот те основные моменты, которые определяют неослабевающий интерес к проблеме герпетических инфекций. Тем не менее практическим врачам сравнительно мало известны заболевания, вызванные вирусом герпеса 6-го типа (ВГЧ6), сравнительно недавно вошедшим в список человеческих патогенов.

Впервые возбудитель выделен в 1986 г. от иммунодефицитных пациентов с лимфотропными заболеваниями и был назван В-лимфотропным человеческим вирусом (HBLV) [1]. Впоследствии выяснилось, что этот вирус — герпетический и имеет сродство не только к В-, но и к Т-лимфоцитам. В связи с чем его переименовали в вирус герпеса человека 6-го типа (подсемейство Betaherpesvirinae рода Roseolovirus) [2]. В 1988 г. тот же вирус был обнаружен в крови детей с внезапной экзантемой [3]. На сегодня описано два варианта вируса: ВГЧ6А и ВГЧ6В, настолько значимо отличавшихся друг от друга по биологическим свойствам и геномным последовательностям, что в 2012 г. они были классифицированы как два самостоятельных таксономических

типа [4]. Установлено, что подавляющее большинство регистрируемых заболеваний ассоциировано с ВГЧ6В [5]. По данным статистики, от 72 до 95% населения серопозитивно к ВГЧ6В [6]. Большинство новорожденных детей имеют материнские антитела, титр которых снижается через 5–6 мес. В течение первых 2–3 лет жизни практически все дети инфицируются ВГЧ6 и формируют собственный, адаптивный иммунитет. Наиболее активен этот процесс (по показателям сероконверсии) у детей в возрасте 6–12 мес [5].

Первичная инфекция проявляется у детей обычно в форме *внезапной экзантемы* и *лихорадки* или протекает *латентно*. Как и другие герпетические вирусы, ВГЧ6 не элиминируется из организма и пожизненно сохраняется в мононуклеарах крови [7]. Выделение ВГЧ6 из образцов слюны указывает на то, что вирус находится также в клетках паренхимы слюнных желез и их выводных протоков [8]. Инфекция может реактивироваться (например, у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию и/или перенесших трансплантацию гемопоэтических клеток) и способствовать развитию клинически манифестных форм заболевания (длительная лихорадка, энцефалит, пневмония) [9]. Так, по данным литературы, реактивация хронической ВГЧ6В-инфекции регистрируется у 30% реципиентов костного мозга и сопровождается при этом длительной вирусемией [10]. Реактивация может провоцироваться некоторыми лекарственными средствами (амоксциллин, ванкомицин, габапентин, дапсон, карбамазепин, фенобарбитал, ибупрофен, аллопуринол, дексаметазон, котримоксазол) [11–16].

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, главный детский инфекционист Минздрава Республики Татарстан

Сабитова Альфия Махмутовна — к.м.н., доцент той же кафедры 420012 Казань, ул. Буллерова, д. 49

Эпидемиология и клинические проявления инфекции ВГЧ6А сравнительно мало изучены, и его роль в патологии человека до настоящего времени не очень понятна. Предполагается, что он является нейротропным вирусом, поскольку часто выделяется от больных с демиелинизирующими заболеваниями нервной системы (рассеянный склероз) [17].

Вездесущий характер ВГЧ6 и способность вызывать субклинические формы заболевания определяют трудности диагностики этой инфекции. Еще более усложняет ситуацию характерное для ВГЧ6 состояние хромосомной интеграции, описанное в 1993 г. М. Lurri и соавт. [18]. Эти исследователи впервые обнаружили геном ВГЧ6, интегрированный в ДНК мононуклеарных клеток периферической крови. В настоящее время установлено, что около 1% населения имеет так называемый хромосомно-интегрированный вариант ВГЧ6-инфекции (ХИ-ВГЧ6) [19]. Справедливости ради следует отметить, что распространенность интеграции при других герпетических инфекциях значительно ниже.

При острой форме инфекции геном вируса существует в трех формах: кольцевой (т.е. в составе вириона), в виде эписомы (в ядре) и конкатемеров (линейных форм ДНК), образующихся в процессе репликации возбудителя [19, 20]. При встраивании в хромосому человека кольцевой формы и эписомы вирус теряет часть генома и соответственно способность к дальнейшей репликации [19, 20]. Только связывание хромосомы с конкатемером приводит к присоединению полноценного вирусного генома, способного к репликации. Оба вируса, ВГЧ6А и ВГЧ6В, способны интегрироваться в хромосомы [20]. Особенностью этих вирусов является способность интеграции в гаметы, что приводит к вертикальной передаче ХИ-ВГЧ6 [20]. Лица с ХИ-ВГЧ6 имеют геном вируса в каждой зародышевой клетке своего тела. Это определяет высокий уровень вирусной ДНК в крови и тканях у данных пациентов даже в отсутствие инфекции. Лица с ХИ-ВГЧ6 имеют постоянные высокие значения ДНК-ПЦР (полимеразная цепная реакция), превышающие таковые у больных острой инфекцией [21]. Подозрение на ХИ-ВГЧ6 возникает, если в ПЦР определяется ДНК вируса более  $5 \cdot 10^3$  копий в 1 мл цельной крови, более  $3,5 \cdot 10^5$  копий в 1 мл сыворотки крови или более  $4 \cdot 10^5$  копий в 1 мл ликвора [20, 22]. Обнаружение ДНК ВГЧ6 в волосных фолликулах или ногтях подтверждает ХИ-ВГЧ [20]. В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о значении ХИ-ВГЧ6 для здоровья человека. Единичные исследования показали возможность активации вируса при инфекциях, приеме лекарственных средств, суперинфекции экзогенным вирусом у пациентов с ХИ-ВГЧ6. Нет каких-либо достоверных данных о развитии генетических аномалий или аутоиммунных заболеваний, индуцированных ХИ-ВГЧ6, однако теоретически они возможны [20].

**Эпидемиология.** Основным механизмом передачи инфекции — воздушно-капельный. Возможны половой и перинатальный пути. В настоящее время установлено, что в 86% случаев вертикального заражения вирус передается в форме ХИ-ВГЧ6 и значительно реже — трансплацентарно, вне интеграции [23]. В последнем случае возможны самопроизвольные выкидыши, водянка плода и неонатальный гепатит [24–26]. Около 1% всех живых новорожденных переносят врожденную ВГЧ6-инфекцию в субклинической форме [27]. Персистенция ВГЧ6 в клетках крови здоровых людей является важным фактором риска передачи вируса при переливании крови и ее компонентов, трансплантации органов и тканей [26, 28].

Для ВГЧ6-инфекции характерна спорадическая заболеваемость. Однако возможны и вспышки этого заболевания в детских коллективах [29]. Спорадические случаи регистрируются в течение всего года, групповые — в холодный сезон.

**Клинические проявления.** Проявления ВГЧ6-инфекции варьируют в зависимости от возраста и состояния иммунной системы ребенка [16]. Клинически выраженная первичная инфекция регистрируется примерно у 93% больных [30]. Средний инкубационный период продолжается 9–10 дней [31].

Классическим проявлением первичной инфекции у детей является *внезапная экзантема* (exanthema subitum, шестая болезнь, детская розеола) [32]. Сыпь, по данным разных исследований, отмечается в 21–80% случаев заболевания [5, 33]. Внезапная экзантема является болезнью детей младшего возраста, с пиком в 7–13 мес жизни. Заболеваемость мальчиков и девочек одинакова. Болезнь начинается остро с появления фебрильной лихорадки (до 39–41°C) и нередко сопровождается судорогами, ринитом, реже кашлем, диареей. Через 3–5 дней температура критически снижается. Накануне или вскоре после ее нормализации появляется пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь, 2–3 мм в диаметре, на туловище, шее и верхних конечностях. Ноги и лицо обычно свободны от сыпи или количество ее незначительно. Экзантема сохраняется от нескольких часов до 2 сут и исчезает без последующего шелушения и пигментации. Иногда появляются везикулезные элементы сыпи. У ряда детей отмечается умеренная гиперемия слизистых ротоглотки, увеличение шейных и затылочных лимфатических узлов. В общем анализе крови в 1-е сут заболевания может отмечаться лейкоцитоз, быстро сменяющийся лейкопенией с относительным лимфоцитозом и моноцитозом.

*Лихорадочная форма* без сыпи чаще отмечается у детей старше 6 мес. Исследования показали, что около 10% детей, госпитализированных по поводу лихорадки, переносят первичную ВГЧ6-инфекцию [5]. Частота *фебрильных судорог* у детей с острой ВГЧ6 инфекцией, по данным разных исследователей, достаточно большая и колеблется от 4 до 41% [34, 35].

В ряде случаев заболевание протекает вовсе без лихорадки. Нередко у детей заболевание проявляется неспецифическими симптомами, такими как общее беспокойство, ринорея, кашель, диарея, рвота, катаральный отит, конъюнктивит, энантема на слизистой мягкого неба и язычка (пятна Нагаяма), выбухание большого родничка, пиурия [32, 36]. Частые симптомы первичной инфекции — беспокойство, ринорея и лихорадка, регистрирующиеся у 69,65 и 57% пациентов соответственно [30]. Появление тяжелых клинических форм (гепатит, миокардит, энцефалит) отмечается при сочетании ВГЧ6 с другими вирусами или у пациентов с иммунодефицитом [37].

*Энцефалит (менингоэнцефалит)* различной степени выраженности может возникать как осложнение описанных выше форм заболевания или в качестве основного проявления инфекции (самостоятельной формы) у иммунодефицитных лиц [38, 39]. Нередко характер поражения мозга описывается как тяжелый панэнцефалит или очаговый некротический энцефалит [40]. С ВГЧ6-инфекцией связывают также развитие медиальной височной эпилепсии [41]. Патогенез поражения вирусом нервной системы изучен недостаточно. Предполагаются как прямое действие вируса, так и иммуноопосредованные механизмы [42].

*Редкие формы.* Иногда острая инфекция приводит к пневмонии, мононуклеозоподобному синдрому, миокардиту, тромбоцитопенической пурпуре, розеолезно-папулезной экзантеме по типу «перчаток и носков», папулезному акродерматиту (синдром Джанотти—Крости), пурпуре [43–47]. У детей раннего возраста, перенесших ВГЧ6-инфекцию, регистрировали развитие синдрома Гийена—Барре [48], поражение лицевого нерва [49]. Установить этиологическую роль ВГЧ6 при перечисленных состояниях непросто, поскольку вирус может активироваться вторично при ряде острых заболеваний.

В большинстве случаев первичная ВГЧ6-инфекция у иммунокомпетентных пациентов представляет собой доброкачественное, самоограничивающееся заболевание, заканчивающееся спонтанным выздоровлением.

**Диагностика.** Критерии лабораторного подтверждения ВГЧ6-инфекции до настоящего времени недостаточно разработаны, отсутствует «золотой» стандарт диагностики. В случаях развития типичной внезапной экзантемы у детей грудного возраста зарубежные авторы предлагают ограничиться клиническими критериями диагностики [16]. При развитии тяжелых форм (энцефалит, пневмония) и в сомнительных случаях необходимо обнаружение вируса в ликворе, мокроте, биоптатах головного мозга или легочной ткани [10].

ВГЧ6 может культивироваться на мононуклеарных клетках. Моноклональные антитела к специфическим ВГЧ6А и ВГЧ6В антигенам, а также поликлональные антитела к U90 белку ВГЧ6 позволяют

дифференцировать ВГЧ6А и ВГЧ6В и обнаруживать их в тканях [50]. Однако использование этих методов пока ограничено их сравнительной сложностью и дорогостоящей.

**Серологические методы.** Разработан ряд серологических методов диагностики ВГЧ6-инфекции: иммунофлюоресценция, иммуноферментный анализ (ИФА), радиоиммунологический анализ, иммунопреципитация, иммуноблот. Они не дифференцируют варианты вируса, и антитела могут перекрестно реагировать с антигенами ВГЧ 7-го типа. В повседневной практике обычно используется ИФА. Поскольку большинство людей серопозитивны к ВГЧ6, исследование должно проводиться в парных сыворотках. Диагностическое значение имеет четырехкратное нарастание титра IgG [51].

ВГЧ6 IgM появляются в крови больных в течение 4–7 дней после заражения, и обнаружение их подтверждает диагноз острой инфекции или реактивации. Однако у большинства детей раннего возраста выработка IgM снижена и не определяется известными способами. Вместе с тем около 5% здоровых взрослых являются IgM-позитивными, что не позволяет использовать этот тест для установления окончательного диагноза [10]. Все это указывает на сравнительно низкую специфичность серологических данных при этой инфекции.

Для обнаружения ДНК ВГЧ6 в плазме крови и различных тканях разработана и используется ПЦР [52]. Интерпретацию ее результатов усложняет тот факт, что ДНК вируса периодически обнаруживается и у здоровых детей [53]. В связи с широким распространением персистенции вируса обнаружение его в цельной крови и слюне не имеет должного диагностического значения. Использование качественной ПЦР ограничивается случаями сероконверсии от отрицательных значений к положительным, свидетельствующими о первичной инфекции [50]. Количественное определение вируса в сыворотке, плазме и спинномозговой жидкости с помощью ПЦР является в настоящее время наиболее достоверным методом диагностики активной ВГЧ6-инфекции [54]. Уровень ДНК в ликворе у пациентов с ВГЧ6-энцефалитом колеблется от 600 до  $10^6$  копий/мл [10, 55]. В образцах плазмы пациентов с реактивацией инфекции концентрация обычно составляет более  $10^3$  копий/мл [56]. ПЦР с использованием обратной транскриптазы позволяет дифференцировать латентную инфекцию и ее реактивацию [53, 57].

**Лечение.** Чаще всего ВГЧ6-инфекция представляет собой самоограничивающееся заболевание, при котором не показана специфическая терапия. Большинство детей с внезапной экзантемой выздоравливает спонтанно, без развития осложнений. Использование противовирусных препаратов может быть показано пациентам с тяжелыми формами заболевания, в основном иммунодефицитным больным.

В настоящее время в лечении ВГЧ6-инфекции эффективность ни одного из известных на сегодня противовирусных препаратов не доказана. Тем не менее в исследованиях in vitro *фоскарнет*, *ганцикловир* и *цидофовир* продемонстрировали активность в отношении ВГЧ6 [58]. Клинические исследования показали снижение уровня ДНК в сыворотке крови и ликворе у пациентов с ВГЧ6-энцефалитом, получавших

лечение фоскарнетом или ганцикловиром [59]. Поэтому использование этих препаратов в лечении тяжелых форм ВГЧ6-инфекции может быть рекомендовано пациентам, в первую очередь с иммунодефицитом, курсовым применением в течение 21 дня или даже более. Цидофовир предлагается в качестве альтернативного препарата в связи с его выраженной токсичностью [60].

(Конфликт интересов не представлен)

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Salahuddin S.Z., Ablashi D.V., Markham P.D. et al.* Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986; 234: 596.
2. *Ablashi D.V., Salahuddin S.Z., Josephs S.F. et al.* HBLV (or HHV-6) in human cell lines. *Nature* 1987; 329: 207.
3. *Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K. et al.* Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988; 1: 1065.
4. International Committee on Taxonomy of Viruses. ICTV Master Species List 2011. [http://talk.ictvonline.org/files/ictv\\_documents/m/msl/4090.aspx](http://talk.ictvonline.org/files/ictv_documents/m/msl/4090.aspx) (Accessed on June 27, 2012).
5. *Hall C.B., Long C.E., Schnabel K.C. et al.* Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994; 331: 432.
6. *Tremblay C.* Virology, pathogenesis, and epidemiology of human herpesvirus 6 infection. 2016; 24.168: <http://www.uptodate.com>
7. *Kondo K., Kondo T., Shimada K. et al.* Strong interaction between human herpesvirus 6 and peripheral blood monocytes/macrophages during acute infection. *J Med Virol* 2002; 67: 364.
8. *Di Luca D., Mirandola P., Ravaioli T. et al.* Human herpesviruses 6 and 7 in salivary glands and shedding in saliva of healthy and human immunodeficiency virus positive individuals. *J Med Virol* 1995; 45: 462.
9. *Dockrell D.H., Paya C.V.* Human herpesvirus-6 and -7 in transplantation. *Rev Med Virol* 2001; 11: 1: 23.
10. *Tremblay C.* Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of human herpesvirus 6 infection in adults, 2016; 24.159: <http://www.uptodate.com>
11. *Ogata M., Satou T., Kadota J. et al.* Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 671.
12. *Aihara Y., Ito S.I., Kobayashi Y. et al.* Carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinaemia and reactivation of human herpesvirus 6 infection demonstrated by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 2003; 149: 165.
13. *Oskay T., Karademir A., Ertürk O.I.* Association of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with Herpesvirus 6, 7. *Epilepsy Res* 2006; 70: 27.
14. *Tamagawa-Mineoka R., Katoh N., Nara T. et al.* DRESS syndrome caused by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus-6. *Int J Dermatol* 2007; 46: 654.
15. *Morimoto T., Sato T., Matsuoka A. et al.* Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hypersensitivity syndrome associated with reactivation of human herpesvirus-6. *Intern Med* 2006; 45: 101.
16. *Tremblay C., Brady M.* Human herpesvirus 6 infection in children: Clinical manifestations; diagnosis; and treatment. 2016; 24.168: <http://www.uptodate.com>
17. *Rotola A., Merlotti I., Caniatti L. et al.* Human herpesvirus 6 infects the central nervous system of multiple sclerosis patients in the early stages of the disease. *Mult Scler* 2004; 10: 348.
18. *Luppi M., Marasca R., Barozzi P. et al.* Three cases of human herpesvirus-6 latent infection: integration of viral genome in peripheral blood mononuclear cell DNA. *J Med Virol* 1993; 40: 1: 44.
19. *Morissette G., Flamand L.* Herpesviruses and chromosomal integration. *J Virol* 2010; 84: 23: 12100.
20. *Никольский М.А., Голубцова В.С.* Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6-го типа. Инфекция и иммунитет 2015; 5: 1: 7. (Nikolsky M.A., Golubtsova V.S. Chromosomally-integrated human herpes virus type 6. *Infektsiya i immunitet* 2015; 5: 1: 7. (in Russ))
21. *Jeulin H., Salmon A., Gautheret-Dejean A. et al.* Contribution of human herpesvirus 6 (HHV-6) viral load in whole blood and serum to investigate integrated HHV-6 transmission after haematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol* 2009; 45: 43.
22. *Ward K.N., Leong H.N., Nacheva E.P. et al.* Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 4: 1571.
23. *Caserta M.T., Hall C.B., Canfield R.L. et al.* Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection. *Pediatrics* 2014; 134: 1111.
24. *Ashshi A.M., Cooper R.J., Klapper P.E. et al.* Detection of human herpes virus 6 DNA in fetal hydrops. *Lancet* 2000; 355: 1519.
25. *Asano Y., Yoshikawa T., Suga S. et al.* Fatal fulminant hepatitis in an infant with human herpesvirus-6 infection. *Lancet* 1990; 335: 862.
26. *Muramatsu H., Watanabe N., Matsumoto K. et al.* Primary infection of human herpesvirus-6 in an infant who received cord blood SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 83.
27. *Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. et al.* Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J Pediatr* 2004; 145: 472.
28. *Кускова Т.К., Белова Е.Г.* Семейство герпесвирусов на современном этапе. Лечащий врач 2004; 5: 611. (Kuskova T.K., Belova E.G. The family of herpes viruses at the present stage. *Lechashhij vrach* 2004; 5: 611. (in Russ))
29. *Freitas R.B., Monteiro T.A., Linhares A.C.* Outbreaks of human herpes virus 6 (HHV-6) infection in day-care centers in Belém, Pará, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42: 305.
30. *Zerr D.M., Meier A.S., Selke S.S. et al.* A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med* 2005; 352: 768.
31. American Academy of Pediatrics. Human herpesvirus 6 (including roseola) and 7. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. D.W. Kimberlin, M.T. Brady, M.A. Jackson, S.S. Long (Eds). American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2015; 449.

32. Tremblay C., Brady M. Roseola infantum (exanthem subitum). 2016; 24:168 (<http://www.uptodate.com>).
33. Vianna R.A., de Oliveira S.A., Camacho L.A. et al. Role of human herpesvirus 6 infection in young Brazilian children with rash illnesses. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 533.
34. Laina I., Syriopoulou V.P., Daikos G.L. et al. Febrile seizures and primary human herpesvirus 6 infection. *Pediatr Neurol* 2010; 42: 28.
35. Никольский М.А., Радыш М.В. Роль вирусов герпеса человека 6-го и 7-го типов в возникновении фебрильных судорог у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии* 2012; 4: 4: 46. (Nikolsky M.A., Radysh M.V. The role of human herpes virus 6 and the seventh type occurs in febrile convulsions in children. *Voprosy diagnostiki v pediatrii* 2012; 4: 4: 46. (in Russ))
36. Huang C.T., Lin L.H. Differentiating roseola infantum with pyuria from urinary tract infection. *Pediatr Int* 2013; 55: 214.
37. Rohayem J., Dinger J., Fischer R. et al. Fatal myocarditis associated with acute parvovirus B19 and human herpesvirus 6 coinfection. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4585.
38. Mannonen L., Herrgård E., Valmari P. et al. Primary human herpesvirus-6 infection in the central nervous system can cause severe disease. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 186.
39. Crawford J.R., Kadom N., Santi M.R. et al. Human herpesvirus 6 rhombencephalitis in immunocompetent children. *J Child Neurol* 2007; 22: 1260.
40. Ohsaka M., Houkin K., Takigami M., Koyanagi I. Acute necrotizing encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 160.
41. Fotheringham J., Donati D., Akhyani N. et al. Association of human herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS Med* 2007; 4: e180.
42. Kawabe S., Ito Y., Ohta R. et al. Comparison of the levels of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA and cytokines in the cerebrospinal fluid and serum of children with HHV-6 encephalopathy. *J Med Virol* 2010; 82: 1410.
43. Hammerling J.A., Lambrecht R.S., Kehl K.S., Carrigan D.R. Prevalence of human herpesvirus 6 in lung tissue from children with pneumonitis. *J Clin Pathol* 1996; 49: 802.
44. Kanegane C., Katayama K., Kyoutani S. et al. Mononucleosis-like illness in an infant associated with human herpesvirus 6 infection. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 227.
45. Fretzayas A., Douros K., Moustaki M., Nicolaidou P. Papular-purpuric gloves and socks syndrome in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 250.
46. Chuh A.A., Chan H.H., Chiu S.S. et al. A prospective case control study of the association of Gianotti-Crosti syndrome with human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 infections. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 492.
47. Boccarda O., Lesage F., Regnault V. et al. Nonbacterial purpura fulminans and severe autoimmune acquired protein S deficiency associated with human herpesvirus-6 active replication. *Br J Dermatol* 2009; 161: 181.
48. Miyake F., Yoshikawa T., Suzuki K. et al. Guillain-Barré syndrome after exanthem subitum. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 569.
49. Pitkäranta A., Lahdenne P., Piiparinen H. Facial nerve palsy after human herpesvirus 6 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 688.
50. Nishimura N., Yoshikawa T., Ozaki T. et al. In vitro and in vivo analysis of human herpesvirus-6 U90 protein expression. *J Med Virol* 2005; 75: 86.
51. Никольский М.А., Мессорош В.Г., Минченко С.И. Сероконверсия и нарастание концентрации IgG-антител при инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа у детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2008; 4: 22. (Nikolsky M.A., Messorosh V.G., Minchenko S.I. Serconversion and increase in the concentration of IgG antibodies against infections caused by the herpes virus type 6 children. *Эпидемиологиya i infektsionnye bolezni* 2008; 4: 22. (in Russ))
52. Fujiwara N., Namba H., Ohuchi R. et al. Monitoring of human herpesvirus-6 and -7 genomes in saliva samples of healthy adults by competitive quantitative PCR. *J Med Virol* 2000; 61: 208.
53. Caserta M.T., McDermott M. P., Dewhurst S. et al. Human herpesvirus 6 (HHV6) DNA persistence and reactivation in healthy children. *J Pediatr* 2004; 145: 478.
54. Flamand L., Gravel A., Boutolleau D. et al. Multicenter comparison of PCR assays for detection of human herpesvirus 6 DNA in serum. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2700.
55. Reddy S., Manna P. Quantitative detection and differentiation of human herpesvirus 6 subtypes in bone marrow transplant patients by using a single real-time polymerase chain reaction assay. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 530.
56. Zerr D.M., Boeckh M., Delaney C. et al. HHV-6 reactivation and associated sequelae after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 1700.
57. Caserta M.T., Hall C.B., Schnabel K. et al. Diagnostic assays for active infection with human herpesvirus 6 (HHV-6). *J Clin Virol* 2010; 48: 55.
58. De Bolle L., Naesens L., De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 217.
59. Zerr D.M., Gupta D., Huang M.L. et al. Effect of antivirals on human herpesvirus 6 replication in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 309.
60. Denes E., Magy L., Pradeau K. et al. Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalomyelitis in immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 729.

Поступила 22.07.2016

Received on 2016.07.22

## Мононуклеозоподобный синдром у детей

Г.Р. Фаткуллина, В.А. Анохин, А.Х. Шайдуллина, И.Д. Гарипова, Г.И. Айбатова

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет им. С.В. Курашова» Минздрава РФ;  
ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова», Казань, Россия

## Mononucleosis-like syndrome in children

G.R. Fatkullina, V.A. Anokhin, A.Kh. Shaydullina, I.D. Garipova, G.I. Aybatova

S.V. Kurashov Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;  
Prof. A.F. Agafonov Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan, Russia

Представлены результаты наблюдения 88 детей в возрасте от 8,5 мес до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в Республиканской клинической инфекционной больнице Казани в 2015–2016 гг. с диагнозом инфекционного мононуклеоза. Рассмотрены особенности клинических проявлений в зависимости от вирусной этиологии заболевания, исходы госпитализации. Проведена оценка основных лабораторных изменений.

**Ключевые слова:** дети, инфекционный мононуклеоз, герпесвирусы, Эпштейна–Барр вирус, вирус герпеса человека 6-го типа, цитомегаловирус.

**Для цитирования:** Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Шайдуллина А.Х., Гарипова И.Д., Айбатова Г.И. Мононуклеозоподобный синдром у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 132–135. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–132–135

The paper gives the results of following up 88 children aged 8.5 months to 17 years who were treated at the Republican Clinical Infectious Diseases Hospital in Kazan in 2015–2016 for a diagnosis of infectious mononucleosis. It considers its clinical manifestations in relation to the etiology of the disease and hospitalization outcomes. Main laboratory changes are assessed.

**Keywords:** children, infectious mononucleosis, herpesviruses, Epstein–Barr virus, herpes virus type 6, cytomegalovirus.

**For citation:** Fatkullina G.R., Anokhin V.A., Shaydullina A.Kh., Garipova I.D., Aybatova G.I. Mononucleosis-like syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2016; 61: 5: 132–135 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–132–135

По определению ВОЗ, сегодня мы переживаем пандемию герпесвирусных инфекций: инфицированность взрослого и детского населения различными штаммами вирусов семейства Herpesviridae достигает 65–90% [1–6]. Широкий тканевый тропизм вирусов, способность их к персистенции и латенции, формирование как острой, так и хронической форм инфекций, ассоциация с рядом тяжелых неинфекционных процессов (онкологическая и сердечно-сосудистая патология) — основные моменты, которые определяют особое место герпесвирусных инфекций в структуре вирусных процессов человека [1, 2, 7–12].

В связи с этим симптомокомплекс, получивший название мононуклеоза, или мононуклеозоподобного синдрома, является ключевым в характеристике всей группы герпетических инфекций. Описан он был достаточно давно и классически характеризовался длительной лихорадкой и лимфаденопатией. Очень часто клиническая картина синдрома дополняется гепатоспленомегалией (в том числе гепатитом),

тонзиллофарингитом (ангиной) и лимфоцитозом капиллярной крови с появлением атипичных мононуклеаров.

Практически всегда мононуклеозоподобный синдром включается в раздел дифференциальной диагностики болезней с длительной лихорадкой и/или лимфаденопатией. Патология эта в практике детского врача сравнительно нередкая. Видимо поэтому начиная уже с 1990 г. инфекционный мононуклеоз стал специально учитываться медицинской статистикой в РФ. Ежегодно регистрируется от 40 до 80 случаев заболевания на 100 000 населения [1, 7]. В 2015 г. в Республике Татарстан зарегистрировано 773 случая заболевания инфекционным мононуклеозом, 723 из которых — у детей. Общий уровень годового прироста заболеваемости составил почти 18%.

Инфекционный мононуклеоз как самостоятельная нозология — самая распространённая клиническая манифестация первичной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна (Эпштейна)–Барр [13]. По данным зарубежных исследователей, у детей раннего возраста примерно в 60–80% случаев первичная Эпштейна–Барр вирусная инфекция манифестирует реже и характеризуется асимптомной сероконверсией либо протекает в стертой, атипичной форме [1, 14, 15].

Говоря о специфике регистрируемого процесса, следует признать, что 90% мононуклеозоподобного синдрома ассоциировано с 5 возбудителями: Эпштейна–Барр вирусом, цитомегаловирусом, вирусом герпеса человека 6 типа, ВИЧ и токсоплазмой. Три

© Коллектив авторов, 2016

**Адрес для корреспонденции:** Фаткуллина Гузель Роальдовна — к.м.н., доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета.

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой  
Шайдуллина Алсу Хамитовна — врач-ординатор той же кафедры  
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Гарипова Ильхамия Данифовна — врач-инфекционист, зав. отделением Республиканской клинической инфекционной больницы № 6

Айбатова Гульназ Ильдусовна — врач-инфекционист той же больницы  
420110 Казань, пр. Победы, д. 83

из них прямо связаны с герпетическими вирусами. Инфекционный мононуклеоз при этих инфекциях манифестирует не только при первичном инфицировании, но и при реактивации хронической инфекции [1, 16–18]. Определенное, хотя и сравнительно небольшое место в спектре причин синдрома занимают и другие заболевания: аденовирусная инфекция; хламидиоз; микоплазмоз; лимфогранулематоз, острый лимфобластный лейкоз; бруцеллез; листериоз (ангинозно-септическая форма); туляремия (ангинозно-бубонная форма).

Как уже упоминалось, вирус Эпштейна–Барр — самая частая причина инфекционного мононуклеоза и «лидер» в этиологической структуре синдрома [1, 3, 13]. Более того, указанный вирус на сегодняшний день с полным основанием можно считать самым распространенным возбудителем вирусных и вирусассоциированных процессов — от воспалительных до опухолевых. Формируя тяжелые варианты оппортунистической инфекции (фактически маркируя иммунодефицит), Эпштейна–Барр вирусная инфекция вполне самостоятельно индуцирует иммунодепрессию у ребенка. Первоначально вирус инфицирует наивные В-лимфоциты [3, 13]. В последующем в инфекционный процесс активно вовлекаются и другие клетки: Т-лимфоциты, НК-клетки, макрофаги, нейтрофилы, эпителиоциты сосудов [13, 19], что формирует достаточно «пеструю» клинико-патогенетическую картину болезни с участием большого числа факторов как адаптивного, так и врожденного иммунитета [20].

Мы попытались оценить особенности клинической картины мононуклеозоподобного синдрома у больных, инфицированных разными типами вирусов семейства *Herpesviridae*. Были обследованы 88 детей в возрасте от 8,5 мес до 17 лет с диагнозом инфекционного мононуклеоза, госпитализированных в Республиканскую клиническую инфекционную больницу Казани в 2015–2016 гг.

Диагноз устанавливался с учетом клинико-anamnestических данных. Верификация этиологии болезни проводилась с использованием полимеразной цепной реакции и определением ДНК Эпштейна–Барр вируса, цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6-го типа в крови и ротоглотке и иммуноферментного анализа — выявление иммуноглобулинов (Ig) IgM

к капсидному и IgG к ранним антигенам Эпштейна — Барр вируса; IgM к цитомегаловирусу; IgG к вирусу герпеса человека 6-го типа). Статистическая обработка качественных и количественных признаков использовалась в виде абсолютных значений и их процентных долей.

## Результаты и обсуждение

В возрастном аспекте самую многочисленную группу обследованных составили дети от 1 года до 3 лет — 31 (35,1%) пациент. Среди заболевших преобладали мальчики — 52 (59,2%). Большинство госпитализированных были жителями города — 83 (93,9%). Организованные дети составили 49% (43 ребенка). Сведения о контактах с инфекционными больными оказались результативными лишь у 5 (6,1%) пациентов: в 2 случаях — контакт с больными инфекционным мононуклеозом в детском дошкольном учреждении, в 3 случая — семейный контакт с больными активной герпесвирусной инфекцией.

Отягощенный преморбидный фон отмечен у 31 (34,7%) ребенка. Из них 20 (22,5%) детей имели в анамнезе аллергический процесс; 16 (18,4%) — частые заболевания дыхательных путей. Хроническая патология ЛОР-органов выявлена у 27 (30,6%) пациентов; иммунная тромбоцитопения — у 2 (2,3%).

При поступлении в стационар в диагнозе направительного учреждения чаще фигурировала ангина (49%), реже — инфекционный мононуклеоз (41%). Большинство (69%) пациентов госпитализировались в первую неделю заболевания.

Как известно, инфекционный мононуклеоз манифестирует симптомами интоксикации, тонзиллита, лимфаденопатии [3, 13, 19]. В нашем исследовании у 86 (98%) детей заболевание началось с общетоксических проявлений; у 68 (77,6%) — в дебюте процесса развился тонзиллит. Увеличение лимфоузлов отмечено у 61 (69,4%) ребенка; затруднение носового дыхания наблюдалось с начала заболевания у 74 (83,7%).

Для определения этиологии заболевания больные обследовались на маркеры активности герпесвирусной инфекции. Как видно из табл. 1, в спектре причин доминировала Эпштейна–Барр вирусная инфекция. У 38 (43,2%) пациентов отмечалась активность двух или даже трех герпесвирусов.

Таблица 1. Этиология мононуклеоза у наблюдавшихся больных (n=88)

Этиология	Количество больных	
	абс.	%
ЭБВ	68	77,6
ВГЧ6	34	38,6
ЦМВ	29	33,0
Микстгерпесвирусные	38	43,2
Неверифицированы	5	5,7

Примечание. Здесь и в табл. 2: ЭБВ — Эпштейна–Барр вирус; ВГЧ6 — вирус герпеса человека 6-го типа; ЦМВ — цитомегаловирус.

Таблица 2. Клиническая картина в разгар заболевания у обследованных (n=88), %

Этиология	Синдром интоксикации				Затруднение носового дыхания	Гнойный тонзиллит	Увеличение лимфо- узлов	Увели- чение печени	Увели- чение селезенки
	повышение температуры	слабость	снижение аппетита	головная боль					
ЭБВ	84,0	88,0	72,0	68,0	92,0	80,0	92,0	76,0	72,0
ВГЧ6	100	91,7	83,3	50,0	41,7	91,7	100	91,7	83,3
ЦМВ	87,5	75,0	62,5	62,5	50,0	37,5	62,5	75,0	87,5
Микст	100	94,7	78,9	92,1	94,7	94,7	94,7	94,7	97,4
Невери- фициро- ваны	80,0	80,0	0	20,0	40,0	40,0	60,0	60,0	60,0

В разгар заболевания клинические признаки различались в зависимости от этиологии процесса (табл. 2). Согласно нашим исследованиям, синдром интоксикации был характерен для смешанных герпетических процессов. Гнойный тонзиллит чаще встречался при инфекции, обусловленной вирусом герпеса 6-го типа. Такой симптом, как «затрудненное носовое дыхание», доминировал при Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Сравнительно реже увеличение шейной группы лимфоузлов отмечалось при цитомегаловирусной инфекции и неverified мононуклеозе. Постоянный гепатолиенальный синдром чаще встречался при инфекции, обусловленной вирусом герпеса 6-го типа, и микст-герпесвирусных инфекциях.

Синдром экзантемы был зарегистрирован у 20 (22,4%) пациентов, причем у 65% еще до поступления в стационар. Гематологические изменения в виде лейкоцитоза более  $15 \cdot 10^9/\text{л}$  были обнаружены у 47 (58%) детей. Лимфоцитоз, традиционно типичный и характерный для мононуклеоза, наблюдали у 13 (15%) больных, а моноцитоз — у 38 (43%). Атипичные мононуклеары в количестве менее 10% клеток выявили у 32 (37%) больных; в диапазоне от 10 до 30% — у 38 (43%). В то же время у 18 (20%) пациентов они не обнаруживались вовсе. У 11 (13%) обследованных наблюдалось снижение содержания гемоглобина и тромбоцитопения, что формально можно было бы рассматривать как осложнение основного заболевания. Однако у всех этих больных количество эритроцитов периферической крови не отличалось от нормальных показателей. У 32 (36%) детей был

повышен уровень С-реактивного белка, у 43 (49,0%) и 50 (57,1%) пациентов — уровень аланин- и аспартаминотрансферазы.

У 33 (38%) больных в посевах из зева был выделен  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А. К моменту выписки нормализация клинических и лабораторных показателей отмечалась лишь у 16 (18%) детей.

Таким образом, современный мононуклеозоподобный синдром, по-прежнему, чаще регистрируется при Эпштейна–Барр вирусной инфекции как вариант первичной, острой инфекции или при реактивации существовавшего хронического процесса. Доля других возбудителей существенно меньше, однако, как показали наши наблюдения, сравнительно редко описываемая в отечественной практике инфекция вируса герпеса человека 6-го типа занимает все более значимое место в этиологической структуре синдрома. К числу современных особенностей мононуклеозоподобного синдрома следует отнести и «необязательность» гематологических изменений — появление атипичных мононуклеаров мы наблюдали только в 80% случаев. Все это заставляет нас в большей мере ориентироваться на клинические данные, не дожидаясь результатов параклинических исследований. Показательно, что тонзиллофарингит, который традиционно принято рассматривать как вариант бактериального (вирусно-бактериального) процесса, чаще всего имеет чисто вирусную природу и в терапии антибиотиками не нуждается. Справедливости ради также следует заметить, что осложненные варианты болезни (например, аутоиммунные тромбоцитопении) стали регистрироваться чаще.

(Конфликт интересов не представлен)

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мартынова Г.П., Богвилене Я.А., Искра И.П. и др. Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей. Лечение и профилактика. Научно-практический медицинский журнал 2015; 4: 16: 29–35. (Martynova G.P., Bogvilene J.A., Iskra I.P. et al. Clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis in children. Treatment and prevention. Nauchno-prakticheskiy meditsinskiy zhurnal 2015; 4: 16: 29–35. (in Russ))
2. Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Джафарова А.Н. Диссеминированные герпетические инфекции у детей на современном этапе. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 60: 5: 174–178. (Fatkulina G.R., Anokhin V.A., Jafarova A.N. Disseminated herpes infections in children at the present stage. Ros vestr perinatol i pediater 2015; 5–60: 174–178. (in Russ))

3. *Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В.* Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна–Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4-го типа). Методические рекомендации. Украинский медицинский журнал 2011; 2-III: 30–36. (Kazmirchuk V.E., Maltsev D.V. Diagnosis and treatment of infections caused by Epstein–Barrvirus (the human herpes virus 4 type). Methodical recommendations. Ukrainskij medicinskij zhurnal 2011; 2-III: 30–36. (Ukr))
4. *Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В.* Диагностика и лечение инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. Методические рекомендации. Украинский медицинский журнал 2011; 5-VII: 33–40. (Kazmirchuk V.E., Maltsev D.V. Diagnosis and treatment of infections caused by the human herpesvirus type 6. Methodical recommendations. Ukrainskij medicinskij zhurnal 2011; 5-VII: 33–40. (Ukr))
5. *Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В.* Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека. Украинский медицинский журнал 2012; 5-IX/X: 94–106. (Kazmirchuk V.E., Maltsev D.V. recommendations for the treatment of herpesvirus infections of the human. Ukrainskij medicinskij zhurnal 2012; 5-IX/X: 94–106. (Ukr))
6. *Кудин А.П., Науменко А.И., Зайковская Н.Ф.* Герпетическая инфекция у детей, госпитализированных в инфекционный стационар. Медицинская панорама 2009; 11: 31–33. (Kudin A.P., Naumenko A.I., Zaikovskaya N.F. Herpes infection, which have children hospitalized in the infectious hospital. Medicinskaja panorama 2009; 11: 31–33. (in Russ))
7. *Иванова В.В., Бабаченко И.В., Левина А.С.* Современные представления об инфекционном мононуклеозе. «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях. Материалы конф. СПб., 2011; 39–47. (Ivanova V.V., Babachenko I.V., Levina A.S. The modern ideas of an infectious mononucleosis. «Aged» and «new» infections at children in the modern conditions. Mat. of conf. SPb., 2011; 39–47. (in Russ))
8. *Крамарь Л.В., Карпукхина О.А., Крамарь О.Г.* Герпетическая инфекция человека 6-го типа: эпидемиология, клинические проявления, современные критерии диагностики. Научно-практический медицинский журнал Лечение и профилактика 2014; 4: 12: 53–63. (Kramar L.V., Karpukhina O.A., Kramar O.G. Human herpetical 6 type infection: epidemiology, clinical manifestations, modern diagnostic criteria. Nauchno-prakticheskij medicinskij zhurnal Lechenie i profilaktika 2014; 4: 12: 53–63. (in Russ))
9. *Arduino P.G., Porter S.R.* Herpes virus 1 infection: overview on relevant clinic-pathological features. Oral Pathol Med 2008; 37: 2: 107–121.
10. *Smith C., Khanna R.* Immune regulation of human herpesviruses and its implications for human transplantation. Am J Transplant 2013; Suppl 3: 9–23.
11. *Kennedy P.G.E.* Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. J Neurosurg Psychiatr 2004; 75: 10–15.
12. *Enright A.M., Prober C.G.* Neonatal herpes infection: Diagnosis, treatment and prevention. Semin Neonatol 2002; 7: 283–291.
13. *Bilal J.A.* Prevalens and Clinical Characteristics of Primary Epstein–Barr Virus Infection Among Children Presented with Cervical Lymphadenopathy. J Clin Diagn Res 2015; 9: 7: SC 08–10.
14. *Боковой А.Г.* Герпесвирусные инфекции у детей — актуальная проблема современной клинической практики. Детские инфекции 2010; 2: 3–7. (Bokovoy A.G. Herpesvirus infection in children — an actual problem of modern clinical practice. Detskiye infektsii 2010; 2: 3–7. (in Russ))
15. *Xiong G., Zhang B., Huang M.Y. et al.* Epstein–Barr Virus (EBV) Infection in Chinese Children: A Retrospective Study of Age-Specific Prevalence. PLoS ONE 2014; 9: 6: 99857.
16. *Шарипова Е.В., Бабаченко И.В.* Герпесвирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз (обзор литературы). Журнал инфектологии 2013; 5: 2: 5–13. (Sharipova E.V., Babachenko I.V. Herpesvirus infection and infectious mononucleosis (literature review). Zhurn Infektologii 2013; 5: 2: 5–13. (in Russ))
17. *Баранова И.П., Курмаева Д. Ю., Лесина О.Н.* Клинические особенности инфекционного мононуклеоза в зависимости от возраста и этиологии заболевания. Детские инфекции 2010; 4: 25–28. (Baranova I.P., Kurmayeva D.Yu., Lesina O.N. Clinical features of infectious mononucleosis as a function of age and disease aetiology. Detskiye infektsii 2010; 4: 25–28. (in Russ))
18. *Лемешевская М.В., Бурданова Т.М., Орлова Л.С. и др.* Инфекционный мононуклеоз: клинико-лабораторные аспекты. Журн инфекц патологии 2013; 20: 1–4: 149. (Lemeshevskaya M.V., Burdanova T.M., Orlova L.S. et al. Infectious mononucleosis: clinical and laboratory aspects. Zhurn infekts patologii 2013; 20: 1–4: 149. (in Russ))
19. *Левина А.С., Бабаченко И.В., Иванова В.В. и др.* Герпесвирусные инфекции у детей. Учебное пособие. СПб 2015; 49–45. (Levina A.S., Babachenko I.V., Ivanova V.V. et al. Herpesvirus infection in children. Tutorial. SPb., 2015; 49–45. (in Russ))
20. *Дрыганова М.Б., Мартынова Г.П., Куртасова Л.М.* Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр у детей: клинико-иммунологические параллели. Сибирское медицинское обозрение 2010; 3: 13–17. (Dryganova M.B., Martynova G.P., Kurtasova L.M. Infectious mononucleosis caused by Epshtein–Barr virus in children: clinical and immunological parallels. Sibirskoye meditsinskoye obozreniye 2010; 3: 13–17. (in Russ))

Поступила 22.07.2016

Received on 2016.07.22

## Особенности острых кишечных инфекций у детей с атопическим дерматитом

С.В. Халиуллина, В.А. Анохин

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» им. С.В. Курашова Минздрава РФ, Казань, Россия

## Particularly acute intestinal infections in children with atopic dermatitis. Case-control study.

S.V. Khaliullina, V.A. Anokhin

S.V. Kurashov Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

**Цель исследования:** определить клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций у детей, страдающих атопическим дерматитом.

Проведено исследование «случай–контроль», которое включало наблюдение за 144 детьми, госпитализированными в инфекционный стационар по поводу острой инфекционной диареи. В исследуемую группу были отобраны 72 ребенка с атопическим дерматитом, в контрольную группу вошли 72 пациента без атопического дерматита, сопоставимых по полу, возрасту и этиологии развившейся кишечной инфекции.

Примерно в 2 раза чаще, чем в контроле, острая кишечная инфекция у детей с атопическим дерматитом характеризовались поражением средних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта — 31,9% (95% ДИ 21,1–42,7) против 15,3% (95% ДИ 7–23,6) в контроле ( $p=0,03$ ). В исследуемой группе достоверно чаще наблюдали частый жидкий стул — 54,1% (95% ДИ 42,6–65,6) против 33,3% (95% ДИ 22,4–43,9) в контроле ( $p=0,011$ ), более длительную диарею Ме [25%–75%]: 6 [4–7] сут и 5 [3–6] сут соответственно;  $p=0,046$ ). Доля пациентов с высокой лихорадкой также была большей в исследуемой группе — 15,3% (95% ДИ 7–23,6) против 2,8% (95% ДИ 1–6,6)  $p=0,016$ .

**Заключение.** Острые кишечные инфекции у детей с атопическим дерматитом имеют более выраженную клиническую симптоматику с преобладанием энтероколитических форм, выраженным и продолжительным диарейным синдромом, обычно сопровождаемым высокой лихорадкой.

**Ключевые слова:** дети, острые кишечные инфекции, атопический дерматит, клинические проявления.

**Для цитирования:** Халиуллина С.В., Анохин В.А. Особенности острых кишечных инфекций у детей с атопическим дерматитом. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 136–140. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-136-140

**Aim —** determine the clinical and laboratory features of acute intestinal infection in children, occurring in conjunction with atopic dermatitis (AD).

**Material and methods.** We conducted a study of «case-control», which included observation of 144 children hospitalized in the infectious hospital with a clinic of acute infectious diarrhea in the period from January to December 2012. In the study group were selected 72 children with atopic dermatitis clinic and acute infectious diarrhea in a couple of which, from the group of patients without burdened premorbid background were selected 72 «controls» matched by sex, age and etiology developed acute intestinal infection. The observation time was  $5\pm 2$  days, which corresponds to the average length of stay of the child, patients with moderate forms of acute intestinal infection in the hospital.

**Results and discussion.** About 2 times more often than in the control, acute intestinal infections in children with atopic dermatitis lesions were characterized by clinic middle and lower gastrointestinal — 31.9% (CI 21,1–42,7) vs. 15.3% (CI 7–23,6),  $p=0.03$ . A number of bowel movements 6 or more times per day significantly more frequently observed in children with a combination of acute intestinal infections and atopic dermatitis — 54.1% (CI 42,6–65,6) vs. 33.3% (CI 22,4–43,9) in the control),  $p=0.011$ . The duration of diarrhea was higher in the study group (Med 6 IQR 4–7 days and Med 5 IQR 3–6 days, respectively),  $p=0.046$ . The proportion of patients with high fever was also higher in the study group than in the controls — 15.3% (CI 7–23,6) vs. 2,8% (CI 1–6,6),  $p=0.016$ .

**Conclusion.** Acute intestinal infections in children with atopic dermatitis have a more pronounced clinical symptoms, which is characterized by clinic enterocolitis, severity and duration of diarrhea syndrome, usually accompanied by a high fever.

**Keywords:** children, acute intestinal infections, atopic dermatitis, clinic.

**For citation:** Khaliullina S.V., Anokhin V.A. Carbocysteines in the current therapy of lung diseases in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 136–140 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-136-140

По данным Всемирной аллергологической организации (WAO-IAACI), распространенность аллергических болезней в мире за последние десятилетия возросла в 2 раза. Примерно каждый пятый человек на планете страдает разными формами аллергии [1]. Одним из наиболее ранних в возрастном аспекте проявлений этой патологии является

атопический дерматит. В подавляющем большинстве случаев он дебютирует в первые 5 лет жизни. В разных возрастных группах показатель превалентности колеблется от 6 до 30% [2, 3].

При столь высокой распространенности атопического дерматита сочетание его с другими заболеваниями неизбежно. В связи с тем что наибольший показатель инцидентности приходится на детей раннего возраста, чаще всего атопический дерматит, по-видимому, сочетается с острыми респираторными и острыми кишечными инфекциями. Действительно, исследования отечественных ученых, посвященные изучению структуры соматической патологии,

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Халиуллина Светлана Викторовна — к.м.н., асс. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

сопутствующей острым кишечным инфекциям, показали, что самая частая из них — аллергические заболевания [4]. Они регистрируются у каждого третьего ребенка, госпитализируемого в инфекционный стационар с клиникой кишечной инфекции [4].

Атопический дерматит — хронический воспалительный процесс, опосредуемый в первую очередь дисрегуляцией иммунной системы, избыточной продукцией цитокинов, нейромедиаторов и пр. [2–5]. Заболевание является одним из двух известных на сегодня типов кожных проявлений пищевой аллергии [6]. Частота пищевой сенсибилизации, инициирующей атопический дерматит, составляет в среднем 30–80% [2, 6]. «Заинтересованность» желудочно-кишечного тракта в данном случае несомненна. Исследования, проведенные с участием взрослых больных атопическим дерматитом, показали морфологические изменения слизистой желудочно-кишечного тракта различной степени выраженности [7]. Кроме того, имеет место определенная общность «запускающих» патологический процесс механизмов: речь в данном случае идет о сдвигах в составе кишечной микрофлоры, потенциально способствующих нарушению барьерной функции желудочно-кишечного тракта. Это положение лежит в основе так называемой «гигиенической гипотезы», включающей понятие оральной толерантности, и нарушения колонизационной резистентности, способствующих процессу взаимодействия возбудителя с макроорганизмом [6, 8, 9].

Цель настоящего исследования: определить клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций у детей, протекающих в сочетании с атопическим дерматитом.

### Характеристика детей и методы исследования

Проведено исследование «случай—контроль», которое включало наблюдение за 144 детьми, госпитализированными в инфекционный стационар по поводу острой инфекционной диареи в период с января по декабрь 2012 г. Источником анализируемых данных служили медицинские карты стационарного больного (ф.003/у).

Из числа всех госпитализированных были выделены дети без какой-либо сопутствующей патологии (острой и хронической) на момент настоящего заболевания — 960 (42,5%) /2260 (95% ДИ 40,5–44,5) и дети с аллергической патологией — 207 (9,2%) /2260 (95% ДИ 8–10,4). Из пациентов последней группы выделили детей только с сопутствующим атопическим дерматитом — 72 (3,2%) /2260 (95% ДИ 2,5–3,9) и детей с различными вариантами проявления аллергии в сочетании с другими соматическими заболеваниями — 135 (6%) /2260 (95% ДИ 5–7%).

Диагноз «атопический дерматит» учитывали по данным формы № 112/у «История развития ребенка». На момент включения в исследование регистрировали стадию обострения или неполной ремиссии

рассматриваемого сопутствующего заболевания. Диагноз «атопический дерматит» мы выбрали намеренно, поскольку это позволило достаточно объективно фиксировать аллергическую патологию.

Таким образом, выбранным критериям включения соответствовали 72 ребенка, в пару которым из группы пациентов без отягощенного преморбидного фона были отобраны 72 ребенка контрольной группы, сопоставимых по полу, возрасту и этиологии развившейся острой кишечной инфекции. Детей наблюдали в стационаре в течение  $5 \pm 2$  дней, что соответствует средним срокам госпитализации детей со среднетяжелыми формами кишечной инфекции.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 8.0, Microsoft Excel 2007, онлайн калькулятора для расчета статистических критериев (<http://medstatistic.ru/calculators.html>).

### Результаты и обсуждение

Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Поскольку в исследование были включены все дети с атопическим дерматитом, госпитализированные в течение года по поводу острых кишечных инфекций, представленная этиологическая структура инфекционных диарей отражает реально существующую ситуацию. Ротавирусы являлись причиной развития острых кишечных инфекций у детей с атопическим дерматитом в 33,3% (24/72) случаев (95% ДИ 22,4–43,9). Среди верифицированных причин диарей условно-патогенная флора регистрировалась в 15,3% (11/72) случаев (95% ДИ 7–23,6). Чаще всего из кишечника больных детей выделяли диагностически значимое количество *Klebsiella spp.*, *S.aureus*, *Enterococcus spp.*, реже — *Ps.aeruginosa* и *Pr.vulgaris*.

Статистически значимые различия клинико-лабораторных особенностей острых кишечных инфекций, протекающих на фоне атопического дерматита и без него, приведены в табл. 2, общие характеристики инфекционных диарей — на рис. 1–3. Примерно

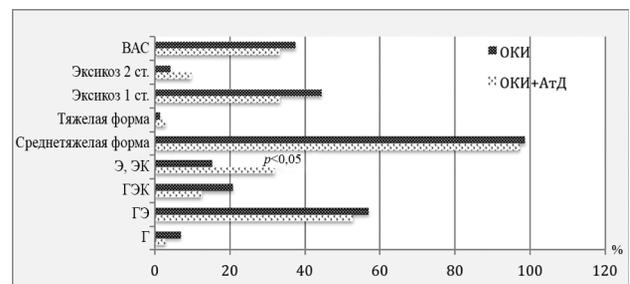


Рис. 1. Клиническая характеристика острых кишечных инфекций у детей сравнимых групп (n=144).

Г — гастритический вариант; ГЭ — гастроэнтерит; ГЭК — гастроэнтероколит; Э, ЭК — энтерит, энтероколит, ВАС — вторичный ацетонемический синдром.

Здесь и на рис. 2 и 3: ОКИ — острые кишечные инфекции; АтД — атопический дерматит.

(Составлено автором)

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

Учитываемый признак	Количество детей	
	абс.	%
Количество пациентов в группе	72	100
Пол: мальчики	38	52,8
Возраст:		
до года	26	36
1–2 года	39	54,2
3–6 лет	4	5,6
7–11 лет	3	4,2
Ротавирусная инфекция	24	33,3
Сальмонеллез	2	2,8
Кампилобактериоз	2	2,8
ОКИ, обусловленные условно-патогенной флорой	11	15,3
Микст: ротавирус + УПФ	1	1,4
Микст: ротавирус + сальмонеллы	1	1,4
ОКИ неуточненной этиологии	31	43

Примечание. ОКИ — острая кишечная инфекция; УПФ — условно-патогенная флора.

Таблица 2. Клинические проявления острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей сравниваемых групп (n=72), абс. (%)

Клиническая характеристика	ОКИ+АтД	ОКИ	p, ОШ (95% ДИ) <sup>1</sup>
Энтерит, энтероколит	23 (31,9)	11 (15,3)	0,030, 8,9 (1,1–72,3)
Пиретическая лихорадка (39,1–41°C)	11 (15,3)	2 (2,8)	0,016, 6,3 (1,3–29,6)
Рвота 4–10 раз за сутки	22 (30,6)	35 (48,6)	0,026, 0,5 (0,2–0,9)
Жидкий стул до 3 раз в сутки	12 (16,8)	28 (38,9)	0,002, 0,4 (0,1–0,7)
Жидкий стул 6 и более раз в сутки	39 (54,1)	24 (33,3)	0,011, 2,4 (1,2–4,6)
Продолжительность диарейного синдрома, сут, Ме [25%–75%]	6 [4–7]	5 [3–6]	0,046

Примечание. АтД — атопический дерматит, p — уровень значимости ( $\chi^2$ ;  $\chi^2$  с поправкой Йетса, двусторонний критерий Фишера), ОШ — отношение шансов.

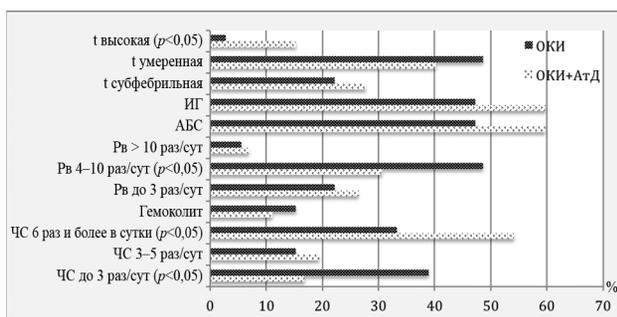


Рис. 2. Основные проявления острых кишечных инфекций у детей сравниваемых групп, (n=144).

ИГ — избыточное газообразование; АБС — абдоминальный болевой синдром; Рв — рвота; ЧС — частота стула. (Составлено автором)

в 2 раза чаще, чем в контроле, острые кишечные инфекции у детей с атопическим дерматитом характеризовались поражением средних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта — у 23 (31,9%) детей (95% ДИ 21,1–42,7) против 11 (15,3%) из 72 (95% ДИ

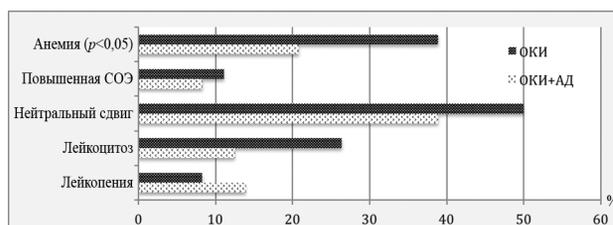


Рис. 3. Особенности общего анализа крови у детей сравниваемых групп (n=144). (Составлено автором)

7–23,6), p=0,03. Это подтверждает и отношение шансов, равное 8,9 (95% ДИ 1,1–72,3).

Средняя частота эпизодов жидкого стула была примерно равной в сравниваемых группах (медианы 5,5–6 раз за сутки), p=0,919. Однако случаи, при которых жидкий стул у пациента регистрировали 6 раз и более за сутки, достоверно чаще наблюдали у детей в исследуемой группе с сочетанным течением болезни (p=0,011). Продолжительность диареи также была большей в указанной группе (p=0,046). Достоверных различий по средним показателям частоты

и продолжительности рвоты в сравниваемых группах выявлено не было. Рвоту 4–10 раз за сутки чаще регистрировали у пациентов группы контроля ( $p=0,026$ ).

Частота развития обезвоживания, вторичного ацетонемического синдрома, избыточного газообразования и абдоминального болевого синдрома не имела достоверных различий между сравниваемыми группами. Средняя температура тела и продолжительность лихорадки также были примерно равными у детей, включенных в исследование. Тем не менее доля пациентов с высокой лихорадкой была большей ( $p=0,016$ ) в исследуемой группе, чем в контроле (см. табл. 2).

Лабораторные признаки бактериального воспаления чаще были выявлены в группе контроля. Достоверные различия были получены при изучении содержания гемоглобина у пациентов сравниваемых групп. Анемию статистически значимо чаще регистрировали у детей контрольной группы — у 28 (38,9%) детей (95% ДИ 27,6–50,2), против 15 (20,8%) детей (95% ДИ 11,4–30,2),  $p=0,017$ . Шансы выявить снижение уровня гемоглобина у детей с острой кишечной инфекцией и атопическим дерматитом почти в 2 раза ниже, чем без такового, ОШ 0,4 (95% ДИ 0,2–0,9).

Полученные нами результаты в целом совпадают с публикациями других исследователей. Так, Д.В. Усенко (2013) при сравнении особенностей острых кишечных инфекций у детей с аллергопатологией и без нее показал, что сочетанное течение этих заболеваний характеризуется большей тяжестью, выраженностью и длительностью основных клинических проявлений [4]. Некоторое отличие наших данных, по-видимому, связано с другим дизайном исследования.

Проведенные нами исследования «случай—контроль» подтвердили влияние сопутствующего атопического дерматита на проявления инфекционных диарей у детей. Организованное по классическим канонам исследование позволило избежать возможных искажений общей, итоговой оценки под влиянием так называемых конфаундеров. Речь в данном случае идет о неучтенных факторах, потенциально связанных с изучаемыми заболеваниями. Указанные факторы являются причиной большинства систематических ошибок отечественных публикаций на заданную тему. Благодаря выбранному дизайну исследования нам удалось доказать влияние сопутствующего атопического дерматита на клиническую симптоматику острых инфекционных диарей. Сочетанный вариант

болезни характеризуется преобладанием поражения средних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, выраженным и продолжительным диарейным синдромом, обычно сопровождаемым высокой лихорадкой.

Очевидно, что лечение такой сочетанной патологии должно включать в себя лекарственные средства, эффективно влияющие на оба заболевания. Речь идет о применении пробиотических препаратов. Необходимость включения пробиотиков в терапию острых кишечных инфекций у детей на сегодняшний день не вызывает сомнений [10]. Абсолютно доказанной эффективностью в данном случае обладают *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus acidophilus* [10].

В последние годы появилось достаточно публикаций, касающихся лечения пробиотиками детей, больных атопическим дерматитом [1, 2, 11–13]. Показано, что кишечная микрофлора может модулировать иммунологические и воспалительные системные реакции [11, 12]. Считается, что назначение пробиотиков в подобной ситуации приводит к нормализации кишечного барьера, регуляции выброса провоспалительных цитокинов и т.д. Высказано предположение, что эффективность этих препаратов связана со стимуляцией Toll-подобных рецепторов (TLRs), которые распознают микробные антигены, или иначе — патогенассоциированные молекулярные структуры (PAMPs) [2, 11]. Стимуляция TLRs различными PAMPs индуцирует дифференцировку Т-клеток, нормализуя Th1/Th2 соотношение (пробиотики подавляют Th2-ответ), сдвиг которого является ведущим в иммунопатогенезе атопического дерматита [11, 12]. Кроме того, пробиотики уменьшают секрецию интерлейкина-17, вызывающего тканевое воспаление [12].

В терапии атопического дерматита у детей показали свою эффективность *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium breve* [1, 11–13]. Учитывая негативное влияние атопического дерматита на течение и клинические проявления острых кишечных инфекций у детей, подтвержденную эффективность пробиотиков при лечении как инфекционных диарей, так и атопического дерматита [1], их назначение в ситуации сочетанного течения обоих заболеваний представляется достаточно обоснованным.

(Конфликт интересов не представлен)

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Fiocchi A., Pawankar R., Cuervo-Garcia C. et al.* The World Allergy Organization (WAO) and McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organization Journal* 2015; 8: e4 (doi:10.1186/s40413-015-0055-2).
2. *Schneider L., Tilles S., Lio P. et al.* Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 2: e295–9 (doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.672).
3. *Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. и др.* Федеральные клинические рекомендации по оказанию

- медицинской помощи детям с atopическим дерматитом. [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_ad.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ad.pdf) (Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Haitov R.M. et al. Federal guidelines for the provision of medical pomoschidetyam with atopic dermatitis. [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_ad.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ad.pdf) (in Russ))
4. *Усенко Д.В.* Острые кишечные инфекции у детей с atopическим дерматитом: клинико-иммунологические особенности, тактика терапии и реабилитации. Автореф. ... докт. мед. наук. М 2013; 44 (Usenko D.V. Acute intestinal infections in children with atopic dermatitis: clinical and immunological features of tactics of therapy and rehabilitation. Avtoref. ... d.m.n. Moscow 2013; 44. (in Russ))
  5. *Takai T.* TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms. *Allergol Int* 2012; 61: 1: e 3–17.
  6. *Spergel J.M., Beausoleil J.L., Fiedler J.M. et al.* Role of allergy in atopic dermatitis (eczema). 2016; [http://www.up-todate.com/contents/role-of-allergy-in-atopic-dermatitis-eczema?source=see\\_link](http://www.up-todate.com/contents/role-of-allergy-in-atopic-dermatitis-eczema?source=see_link)
  7. *Бабкин А.В.* Изучение микробно-тканевого комплекса кишечника у больных atopическим дерматитом в различные периоды течения дерматоза. *Журн инфектол* 2011; 3: 3: e97–100 (Babkin A.V. The study of microbial-tissue complex bowel in patients with atopic dermatitis in the various periods of flow dermatosis. *Zhurn infektol* 2011; 3: 3: e97–100. (in Russ))
  8. *Walker W. Allan* Initial Intestinal Colonization in the Human Infant and Immune Homeostasis 2013; 63: 2: e8–15.
  9. *Макарова С.Г., Болдырева М.Н., Лаврова Т.Е. и др.* Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы. *Вопр соврем педиатр* 2014; 13: 3: e21–29 (Makarova S.G., Boldyreva M.N., Lavrova T.E. et al. Intestinal microbiocenosis, food tolerance and food allergy. The current state of the problem. *Vopr sovrem pediatr* 2014; 13: 3: e21–29. (in Russ))
  10. *Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al.* European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *JPGN* 2014; 59: e132–152.
  11. *Meneghin F., Fabiano V., Mameli C. et al.* Probiotics and Atopic Dermatitis in Children. Review. *Pharmaceuticals* 2012; 5: e727–744.
  12. *Akelma A.Z., Biten A.A.* Probiotics and infantile atopic eczema. *Pediatric Health Med Therap* 2015; 6: e147–151.
  13. *Rubel D., Thirumoorthy T., Soebaryo R.W. et al.* Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: An Asia — Pacific perspective. *J Dermatol* 2013; 40: e160–171.

Поступила 22.07.2016

Received on 2016.07.22

# Дифференциальная диагностика рецидивирующего бронхита у детей

И.И. Закиров<sup>1</sup>, А.И. Сафина<sup>1</sup>, Д.С. Шагиахметова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Россия

## Differential diagnosis of recurrent bronchitis in children

I.I. Zakirov<sup>1</sup>, A.I. Safina<sup>1</sup>, D.S. Shagiahmetova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy

<sup>2</sup>Children's Republican Clinical Hospital Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Рецидивирующий бронхит имеет высокий удельный вес в структуре бронхолегочной патологии у детей. Цель работы: провести анализ современной медицинской литературы по проблеме дифференциального поиска причин, приводящих к рецидивирующему респираторному синдрому у детей.

Результаты. Анатомо-физиологические особенности респираторного тракта, осложненный преморбидный фон, повторное инфицирование ребенка респираторной инфекцией способствуют рецидивирующему течению бронхита. Наиболее часто рецидивирующий бронхит носит транзиторный характер, повторные эпизоды бронхита купируются с возрастом ребенка. Рекуррентные респираторные инфекции могут закрепить гиперреактивность бронхов и при наличии отягощенного аллергологического анамнеза привести к развитию бронхиальной астмы. Тяжелое течение бронхита, резистентность к стандартной схеме терапии, частое рецидивирование респираторного синдрома диктуют необходимость расширения диагностического поиска для уточнения ведущей причины повторных бронхитов. Под маской рецидивирующего бронхита могут скрываться пороки развития, наследственные болезни бронхолегочной системы, инородные тела бронхов, синдром микроаспирации, патология сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** дети, рецидивирующий бронхит, диагностика, дифференциальная диагностика.

**Для цитирования:** Закиров И.И., Сафина А.И., Шагиахметова Д.С. Дифференциальная диагностика рецидивирующего бронхита у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 141–148. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-141-148

The interest of the doctors — pediatricians to recurrent bronchitis is caused by its high specific weight in the structure of bronchopulmonary pathology in children, the complexity and the need to search the differential selection of an individual regimen and prevention. Recurrent bronchitis with bronchoobstructive syndromes patient is regarded as a predictor of asthma, however, erroneously consider these nosological forms as the stages of a single pathophysiological chain as congenital and acquired diseases of respiratory system, pathology of gastro-intestinal tract, cardio-vascular system can masquerade as recurrent bronchitis. The aim of this work — to analyze the current medical literature on the problem of differential search causes leading recurrent respiratory syndrome in children. Materials and methods. The review publications domestic and foreign authors studied data from clinical and epidemiological studies. Results and its discussion. Anatomical physiological characteristics of the respiratory tract, complicated premorbid background, the re-infection of the child respiratory infection contribute to the recurrent course of bronchitis. The most common recurrent bronchitis is transient, recurrent bronchitis episodes completely stopped with the age of the child. Recurrent respiratory infections can fix bronchial hyperreactivity and with the presence of aggravated allergic history lead to the development of asthma. Severe bronchitis, resistance to standard scheme of therapy, the frequent recurrence of respiratory syndrome dictate the need to expand the diagnostic research to clarify the leading cause of recurrent bronchitis. Conclusion. Recurrent bronchitis is considered as a separate nosological form. At the same time, by repeated episodes of respiratory infection may be masked by malformations, hereditary diseases of respiratory system, bronchus foreign body microaspiration syndrome, pathology of the cardio-vascular system.

**Keywords:** children, recurrent bronchitis, diagnostic search.

**For citation:** Zakirov I.I., Safina A.I., Shagiahmetova D.S. Differential diagnosis of recurrent bronchitis in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2016; 61: 5: 141–148 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-141-148

**Б**ронхолегочная патология детского возраста многообразна и включает острые и хронические, инфекционно-воспалительные и аллергические болезни, врожденные и наследственные заболевания легких. Некоторые нозологические формы респираторной

патологии встречаются достаточно редко, изучение их имеет принципиально важное значение для прогресса пульмонологии как самостоятельной клинической дисциплины. Другие формы, например бронхит, достаточно часто регистрируются в детской популяции, приобретая медико-социальную значимость.

Согласно принятой в Российской Федерации классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009 г.), выделяют [1]:

- острый бронхит (J20.0 — J20.9);
- острый бронхолит (J21)
- рецидивирующий бронхит (J40);
- облитерирующий бронхолит (J43);
- хронический бронхит (J41).

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Закиров Ильнур Илгизович — к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии

Сафина Асия Ильдусовна — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой

420012 Казань, ул. Буллерова, д. 36

Шагиахметова Дилляра Сабировна — врач-пульмонолог Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

В клинической практике рецидивирующий бронхит представляет определенные трудности в диагностике, лечении и профилактике. Согласно определению, утвержденному координационным советом Российского респираторного общества (2009 г.), **рецидивирующий бронхит** характеризуется повторными эпизодами острого бронхита 2–3 раза и более в течение года на фоне острой респираторной инфекции. **Критерии диагностики** острого эпизода соответствуют клиническим и рентгенологическим признакам острого бронхита — *клинические данные*: субфебрильная температура тела, кашель, диффузные сухие и разнокалиберные влажные хрипы в легких; *рентгенологическая картина*: изменение легочного рисунка при отсутствии инфильтративных и очаговых теней в легких. Встречается рецидивирующий бронхит, как правило, у детей первых 4–5 лет жизни [1, 2].

Этиологическими факторами эпизодов рецидивирующего бронхита преимущественно являются респираторные вирусы (к примеру, вирус гриппа или парагриппа 1-го и 3-го типов, адено- и респираторно-синцитиальный вирус), хламидия и микоплазма пневмонии, реже — такие бактериальные возбудители, как пневмококк и гемофильная палочка [3]. Согласно ранее проведенным многочисленным исследованиям, у детей раннего и дошкольного возраста провоцируют развитие рецидивирующего бронхита неблагоприятные факторы окружающей среды: загрязнение экологии и внутрижилищного воздуха, пассивное курение, плохие материально-бытовые условия, посещение детских дошкольных учреждений и мест массового скопления людей в закрытых помещениях [3–5]. Кроме того, обсуждается значимость перинатальных факторов, таких как угроза прерывания беременности, предшествующие мертворождения, внутриутробное инфицирование и т.д. [3, 4].

Патофизиологической основой рецидивирующего бронхита является нарушение вентиляционной и дренажной функций бронхов за счет анатомо-физиологических особенностей у детей: узость воздухоносных путей, рыхлость и гидрофильность слизистой оболочки бронхиального дерева, ее склонность к отеку и гиперсекреции на фоне воспалительного процесса. Кроме того, у детей первых лет жизни интенсивно происходят процессы дифференцировки бронхолегочных структур с формированием азрогемического и бронховаскулярного барьеров, формируется мукозальный иммунитет, что, вероятно, тоже определяет незащищенность респираторного тракта [3, 5].

Работами последних лет показано, что респираторные вирусы способны провоцировать развитие транзиторной гиперреактивности бронхов в течение 4–6 нед от момента начала заболевания за счет раздражения нервных окончаний подслизистого слоя бронхов причинно-значимыми микроорганизмами. Таким образом, даже после реконвалесценции

от ОРВИ у пациента на протяжении нескольких недель могут отмечаться признаки гиперреактивности бронхов и сохраняется риск рецидивирования респираторного процесса. Факторами риска, предрасполагающими к возникновению гиперреактивности бронхов, являются: неблагоприятная наследственность по бронхообструктивным заболеваниям, возможные иммунологические аномалии общего и местного характера, заболевания нервной системы, атопический преморбидный фон, гиперпластические изменения верхних дыхательных путей (аденоидные вегетации). Очаги хронической респираторной инфекции могут приводить к формированию более стойкой гиперреактивности бронхов [5, 6].

Согласно определению ВОЗ (1975 г.), обструкция дыхательных путей — это «сужение, или окклюзия дыхательных путей, которая может быть результатом скопления материала в просвете, утолщения стенки, сокращения бронхиальных мышц, уменьшения сил ретракции легкого, разрушения дыхательных путей без соответствующей потери альвеолярной ткани и/или компрессии дыхательных путей» [7]. Исходя из вышесказанного патофизиологическими механизмами развития бронхообструктивного синдрома могут выступать различные причины:

1. **Отек, инфильтрация бронхиальной** стенки воспалительными клетками, гиперсекреция слизи и десквамация реснитчатого эпителия, ведущие к нарушению мукоцилиарного клиренса [2, 5, 7].
2. **Бронхоспазм**, развивающийся как под действием биологически активных веществ, вырабатываемых при аллергическом или инфекционно-воспалительном процессах, так и при непосредственном воздействии вирусов на нервные окончания бронхиального дерева.
3. **Стеноз** респираторного тракта — патологическое состояние, обусловленное сужением бронха врожденного или приобретенного характера. Различают врожденные и приобретенные, истинные и компрессионные, органические и функциональные стенозы бронхов. Органические стенозы, в свою очередь, разделяют на первичные, связанные с морфологическими изменениями в самой стенке бронхов, и вторичные (компрессионные), при которых просвет воздухоносных путей **сдавливается** извне.
4. **Обтурация бронха** вязкой мокротой, инородным телом, желудочным содержимым, опухолью и т.д. [5, 7, 8]

Бронхообструктивный синдром возникает в каждом конкретном случае в результате различных патофизиологических реакций. К примеру, при инородном теле в респираторном тракте, наряду с обтурацией, присутствуют бронхоспазм, отек и гиперсекреция мокроты.

В клинической практике рецидивирующий бронхит, в том числе и с бронхообструктивным

синдромом, наиболее часто необходимо дифференцировать со следующими заболеваниями:

- бронхиальная астма;
- облитерирующий бронхиолит;
- хронический бронхит;
- аспирационный синдром;
- инородные тела дыхательных путей и пищевода;
- врожденные пороки развития дыхательных путей;
- бронхолегочная дисплазия;
- наследственные заболевания с поражением бронхолегочного тракта (муковисцидоз, цилиарная дискинезия);
- опухоли респираторного тракта;
- заболевания сердечно-сосудистой системы врожденного или приобретенного характера (врожденный порок сердца с гипертензией малого круга кровообращения), пороки развития сосудов;
- заболевания центральной и периферической нервной систем;
- иммунодефицитные состояния с поражением бронхолегочной системы [5, 8].

При рецидивирующем бронхите с бронхообструктивными проявлениями, особенно у детей с атопическим преморбидным фоном, следует исключать бронхиальную астму. Данная проблема раскрывается во многих научных работах, сформулированы национальные и международные документы, отражающие проблемы дифференциальной диагностики, наблюдения и лечения [5, 9, 10].

### **Врожденные пороки развития и наследственные заболевания легких**

Учитывая разнообразие топических, морфологических поражений врожденных пороков развития и наследственных заболеваний легких, клиническая картина часто маскируется рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, повторными пневмониями, хроническими неспецифическими заболеваниями легких [5, 9].

*Клинические данные, позволяющие заподозрить врожденные заболевания бронхолегочной системы:*

- манифестация заболевания в раннем возрасте;
- затяжное, рецидивирующее, хроническое течение воспалительного процесса в бронхолегочной системе;
- рецидивирующий обструктивный синдром;
- стойкость физикальной картины в легких (локальные хрипы, ослабление дыхания);
- одышка;
- признаки хронической гипоксии («барабанные палочки», «часовые стекла», положительный симптом Шамрота — отсутствие щели при сопоставлении вместе ногтей противоположных кистей);
- бледность кожных покровов, цианоз;
- отставание в физическом развитии;
- вторичные нарушения в системе малого круга кро-

вообращения («легочное сердце», легочная гипертензия);

- деформация грудной клетки и грудного отдела позвоночника;
- резкое нарушение биомеханики дыхания при присоединении интеркуррентных инфекций;
- шум трения плевры [5, 9].

*Инструментальные методы обследования:* учитывая разнообразие нозологических форм, в постановке диагноза могут быть использованы рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография грудной полости (РКТ), фиброларинготрахеобронхоскопия, бронхография, сцинтиграфия легких, ангиопульмонография, электронно-микроскопическое исследование биоптата слизистой бронхов или полости носа (диагностика цилиарной дискинезии), определение хлоридов пота («золотой» стандарт для постановки диагноза муковисцидоза) [11–13].

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), врожденные пороки бронхолегочной системы включены в класс XVII «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» (Q30 — Q34) [9, 12]. Основные нозологические формы пороков развития трахеи, бронхов, легких и легочных сосудов:

- пороки, связанные с недоразвитием бронхолегочных структур — агенезия, аплазия, гипоплазия легких;
- пороки развития стенки трахеи и бронхов — распространенные пороки развития стенки трахеи и бронхов (трахеобронхомегалия, или синдром Мунье—Куна; трахеобронхомаляция; синдром Вильямса—Кемпбелла; бронхомаляция; бронхиолектатическая эмфизема);
- ограниченные пороки развития стенки трахеи и бронхов (врожденные стенозы трахеи; врожденная лобарная эмфизема; дивертикулы трахеи и бронхов; трахеобронхопищеводные свищи);
- кисты легких;
- секвестрация легкого;
- синдром Картагенера;
- пороки развития легочных сосудов — агенезия и гипоплазия легочной артерии и ее ветвей; артериовенозные аневризмы и свищи; аномальное впадение легочных вен (транспозиция легочных вен).

### **Хронические заболевания респираторного тракта**

Хронические заболевания дыхательных путей как отдельная нозологическая форма у детей диагностируются при исключении других заболеваний, протекающих с синдромом хронического процесса в бронхолегочной системе (муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, пороки развития бронхолегочной системы, другие хронические заболевания легких) [1, 9].

**Облитерирующий бронхиолит** — полиэтиологическое хроническое заболевание мелких дыхательных путей. Морфологическую основу составляет концентрическое сужение или полная облитерация просвета бронхиол и артериол при отсутствии изменений в альвеолярных ходах и альвеолах, приводящих к развитию эмфиземы и нарушению легочного кровотока [1, 9].

#### **Критерии диагностики**

**Клинические данные:** острый бронхиолит в анамнезе, одышка, малопродуктивный кашель, физикальные изменения в легких в виде крепитации и мелкопузырчатых хрипов, стойкая необратимая обструкция дыхательных путей.

**Инструментальные методы обследования:** рентгенография органов грудной полости и РКТ — мозаичность легочного рисунка за счет множественных областей повышенной прозрачности и сниженной васкуляризации, признаки «воздушной ловушки»; при сцинтиграфии — нарушение легочного кровотока. Синдром одностороннего сверхпрозрачного легкого (синдром Маклеода) представляет собой частный случай данного заболевания [1, 9].

**Хронический бронхит** — хроническое распространенное воспалительное поражение бронхов.

#### **Критерии диагностики**

**Клинико-anamnestические данные:** продуктивный кашель, разнокалиберные влажные хрипы в легких при наличии не менее 2–3 обострений заболевания в год на протяжении 2 и более лет подряд.

**Инструментальные методы обследования:** рентгенография органов грудной полости и РКТ — усиление и деформация бронхолегочного рисунка без локального пневмосклероза [1, 9].

**Синдром микроаспирации** — нарушение акта глотания, трахеопищеводный свищ, гастроэзофагеальный рефлюкс являются основными причинами данного синдрома [14]. Дискоординация процесса глотания наблюдается у недоношенных детей, у пациентов с тяжелыми ишемически-гипоксическими, токсическими поражениями центральной нервной системы, натальной травмой шейного отдела позвоночника [15].

#### **Критерии диагностики**

**Клинико-anamnestические данные:** поперхивание, кашель во время кормления, kloкочущее дыхание, обильные срыгивания, повторные обструктивные бронхиты, пневмонии и ателектазы, бульбарные и псевдобульбарные расстройства [14–16].

**Инструментальные методы обследования:** рентгенография органов грудной полости — неравномерность пневматизации легочных полей, ателектазы в легких, инфильтративные изменения; эндоскопическое исследование респираторного тракта — обильный секрет в верхних отделах дыхательных путей, различные варианты ларинго-, трахеомалации; фиброэзофагогастроскопия (ФГДС) — для уточнения гастроэзофагеального рефлюкса,

рентгенконтрастные методы исследования желудочно-кишечного тракта [14–16].

**Гастроэзофагеальный рефлюкс** — непроизвольное забрасывание желудочного либо желудочно-кишечного содержимого в пищевод. Бронхообструктивный синдром при рефлюксе реализуется двумя механизмами: микроаспирацией желудочного содержимого и/или раздражением рефлексогенных зон дистального отдела пищевода [17–19].

#### **Критерии диагностики**

**Клинико-anamnestические данные:**

- респираторные проявления (длительный ночной кашель, постоянное покашливание, особенно утром, рецидивирующий бронхообструктивный синдром, повторные пневмонии, ателектазы в легких, развитие апноэ и синдрома внезапной смерти);
- абдоминальные проявления (тошнота, рвота, чувство быстрого насыщения и переполнения, тяжесть и боль в эпигастрии, связанные с приемом пищи, метеоризм);
- оториноларингологические проявления (воспаление носоглотки и подъязычной миндалины, фарингит, ларингит (особенно у детей первого года жизни), язвы, гранулемы и полипы голосовых складок, стенозирование гортани ниже голосовой щели, средний отит, оталгии и др.);
- поражение зубочелюстной системы (афты слизистой оболочки полости рта, изменения сосочков языка, жжение языка, гингивиты, пародонтиты, эрозии эмали);
- кардиальные нарушения (загрудинные боли, нарушения ритма и проводимости) [17–19].

**Лабораторно-инструментальные методы обследования:**

- ФГДС позволяет выявить отек и гиперемия слизистой оболочки пищевода, ее эрозивно-язвенные поражения;
- суточная рН-метрия — «золотой» стандарт диагностики гастроэзофагеального рефлюкса;
- рентгеноконтрастное обследование желудочно-кишечного тракта позволяет уточнить наличие грыжи пищеводного отверстия, стриктуры пищевода, диффузного эзофагоспазма;
- омепразоловый тест — купирование симптомов гастроэзофагеального рефлюкса на фоне приема блокатора протонной помпы (эффект *ex juvenitibus*);
- осмотр оториноларинголога (при необходимости) с проведением ларинготрахеоскопии, консультация невролога для исключения травмы шейного отдела позвоночника, других органических причин нарушений ЦНС, которые могут протекать под «маской» гастроэзофагеального рефлюкса;
- в комплексное обследование могут быть включены: рентгенография органов грудной полости, суточное мониторирование ЭКГ, спирометрия и т.д. [17–19].

**Инородные тела дыхательных путей** ведут к остро развившейся угрожающей жизни обструкции дыхательных путей, могут обусловить состояния, сопровождающиеся **хроническим кашлем**. Подавляющее большинство больных с инородными телами дыхательных путей составляют дети младшего возраста (в основном до 5 лет). Инородные тела могут находиться в носовых ходах, гортани, трахее, бронхах, попадать в ткань легкого, плевральную полость. Если инородное тело небольшое, проникло через головную щель и зафиксировалось в одном из бронхов, то дыхание становится свободным и ребенок успокаивается, но сохраняется постоянный респираторный синдром (кашель, одышка), что может имитировать рецидивирующий бронхит [20].

*Клинико-anamnestические данные:* факт аспирации инородного тела, резкое начало заболевания с появлением кашля без предшествующего повышения температуры тела и катаральных явлений, повторные приступы кашля и асфиксии, возможно присоединение рвоты, охриплость, одышка, бронхиальный стрidor. Аускультативная картина — симптом «баллотирования», сухие рассеянные хрипы над всей поверхностью легких, ослабление дыхания над участком легкого, симптом «немого» легкого, региональные сухие и влажные хрипы (асимметрия патологических шумов) [20].

*Инструментальные методы обследования:* рентгенография — выявление рентгеноконтрастных инородных тел, косвенные признаки, указывающие на инородное тело — несимметричность пневматизации, эмфизема, смещение средостения в противоположную сторону, ателектаз легкого [20].

**Синдромы с нарушением проходимости бронхов со сдавлением дыхательных путей** — обструкция дыхательных путей может быть связана со сдавлением извне (объемное образование, сосудистые кольца и петли). Сосудистые кольца — группа врожденных аномалий дуги аорты с нарушением развития эмбриональных аортальных дуг. Аномальные сосудистые структуры полностью или частично окружают трахею и пищевод, некоторые из них можно рассценивать как вариант развития, не сопровождающийся клиническими проявлениями, другие могут вызвать компрессию трахеи и пищевода с соответствующей клинической картиной, требующей хирургической коррекции порока. Аномалии развития дуги аорты и ее ветвей, по данным ряда авторов, составляют 1–3,8% от числа всех врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы и часто комбинируются с другими врожденными пороками сердца или хромосомными аномалиями [21, 22].

Выделяют полные и неполные сосудистые кольца. Полные сосудистые кольца включают следующие варианты:

- двойная дуга аорты — доминантная правая дуга (70% случаев); доминантная левая дуга (20%);

сбалансированная форма (обе дуги развиты одинаково в 10% случаев);

- правосторонняя дуга аорты с левосторонней артериальной (боталловой) связкой — aberrantная (ретроэзофагеальная) левая подключичная артерия; зеркальное отхождение сосудов от дуги аорты (mirror image branching).

Неполные сосудистые кольца включают:

- синдром сдавления плечеголовным стволом (innominate artery compression syndrome);
- aberrantная (ретротрахеальная) левая ветвь легочной артерии (pulmonary artery sling);
- левосторонняя дуга аорты с aberrantной (ретроэзофагеальной) правой подключичной артерией.

*Клинико-anamnestические данные при сосудистых аномалиях:*

- клинические признаки сдавления дыхательных путей и пищевода: затрудненное дыхание по типу стридора, при откидывании головы назад одышка несколько уменьшается, цианоз, непостоянные сухие и влажные хрипы в легких, нарушения глотания, рвота, отставание ребенка в физическом развитии [22].

*Инструментальные методы обследования:*

- ЭКГ — без признаков патологии;
- рентгенологическое исследование — при прохождении взвеси сульфата бария через пищевод на его переднем и, как правило, заднем контуре отчетливо определяется вдавление, вызванное внешним пульсирующим образованием. Это исследование может с точностью указать на причину компрессии пищевода и установить диагноз;
- бронхоскопия;
- рентгенконтрастная аортография, показывающая положение дуги аорты, аномалии брахицефальных сосудов, наличие двойной дуги и т.д. [21–23].

### **Дисплазия соединительной ткани и респираторный синдром**

Среди многообразия наследственно обусловленных заболеваний значительное место принадлежит дисплазии соединительной ткани, распространенность которой в популяции, по данным ряда авторов, составляет от 10 до 30% [24]. В литературе имеются описания патологии органов дыхания при дифференцированных вариантах дисплазии соединительной ткани, таких как синдромы Марфана и Элерса–Данло. У пациентов с недифференцированными вариантами частота буллезной эмфиземы, осложняющейся спонтанным пневмотораксом, трахеобронхиальной дискинезией, бронхоэктазами и пороков развития легких достоверно выше, чем у детей без данного синдрома. Продемонстрированы особенности кардиореспираторной системы и состояние функции внешнего дыхания при различных вариантах нарушения геометрии грудной полости. Изучены некоторые особенности хронических заболеваний

органов дыхания, развивающихся у пациентов с дисплазией соединительной ткани [24, 25].

Современные авторы бронхолегочные нарушения у таких пациентов описывают как генетически обусловленные нарушения архитектоники легочной ткани в виде деструкции межальвеолярных перегородок и недоразвития эластических и мышечных волокон в мелких бронхах и бронхиолах, ведущие к повышенной растяжимости и сниженной эластичности легочной ткани [24, 25].

*Клинико-anamnestические данные:*

- неврологические нарушения: синдром вегетативной дисфункции (вегетососудистая дистония, панические атаки и др.), гемикрания;
- астенический синдром: снижение работоспособности, ухудшение переносимости физических и психоэмоциональных нагрузок, повышенная утомляемость;
- торакодиафрагмальный синдром: астеническая форма грудной клетки, деформации грудной клетки (воронкообразная, килевидная), деформации позвоночника (сколиозы, кифосколиозы, гиперкифозы, гиперлордозы и др.);
- синдромы поражения сердечно-сосудистой системы: изолированные и комбинированные пролапсы клапанов сердца, миксоматозная дегенерация клапанов, аритмия, артериальная гипотензия;
- бронхолегочный синдром: трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомаляция, трахеобронхомегалия, вентиляционные нарушения (обструктивные, рестриктивные, смешанные нарушения), спонтанный пневмоторакс;
- иммунологические нарушения: синдром иммунодефицита, аутоиммунный синдром, аллергический синдром;
- висцеральный синдром: нефроптоз и дистопии почек, птозы органов желудочно-кишечного тракта, органов малого таза, дискинезии органов желудочно-кишечного тракта, дуоденогастральные и гастроэзофагеальные рефлюксы, несостоятельность сфинктеров, дивертикулы пищевода, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы;
- патология органа зрения: миопия, астигматизм, гиперметропия, косоглазие, нистагм, отслойка сетчатки, вывих и подвывих хрусталика;
- патология костно-мышечной системы: косолапость, плоскостопие, нестабильность суставов, вывихи и подвывихи суставов;
- нарушения психической сферы: невротические расстройства, депрессии, тревожность, ипохондрия, обсессивно-фобические расстройства, нервная анорексия.

Дифференциальный диагноз рецидивирующего бронхита на современном этапе невозможен без объективных методов визуализации. В пульмонологии детского возраста наиболее часто для верификации диагноза используют бронхоскопию и РКТ грудной полости [24, 25].

## Показания для проведения бронхоскопии

Эндоскопические методы обследования широко применяют в диагностике заболеваний респираторного тракта. В клинической практике используется фибробронхоскопия и ригидная бронхоскопия жестким дыхательным эндоскопом.

*Показаниями для проведения фибробронхоскопии являются:*

- подозрение на пороки развития дыхательных путей, наличие инородного тела в трахее или бронхах;
- необходимость уточнения причины осложненного течения острых и хронических заболеваний легких, обструктивный синдром неясного генеза;
- необходимость выявления факторов, способствующих развитию и прогрессированию дыхательной недостаточности;
- определение характера и площади поражения при термических ожогах трахеи и бронхов;
- кровохарканье, аспирация желудочного содержимого.

*В периоде новорожденности показаниями для фибробронхоскопии являются:*

- приступы асфиксии во время кормления, поперхивание во время кормления с приступами кашля;
- срыгивание полным ртом, выделение молока из носовых ходов;
- невозможность самостоятельного дыхания без интубационной трубки при достаточной оксигенации артериальной крови.

*Показания для проведения ригидной бронхоскопии:*

- удаление инородных тел;
- окклюзия бронха при пневмотораксе, остановка кровотечения [26].

## Показания для проведения РКТ грудной полости

Тонкие срезы РКТ органов грудной клетки, компьютерная обработка информации, выполнение исследования в сжатые сроки, устранение артефактов, связанных с дыханием, передаточной пульсацией и т.д., а также возможность контрастного усиления позволяют значительно улучшить качество изображения. Объемная реконструкция дает представление о бронхолегочной системе в режиме виртуальной реальности.

*Абсолютными показаниями для РКТ грудной полости являются:*

- спонтанные пневмотораксы неясной этиологии;
- опухоли плевры, плевральные наслоения;
- уточнение природы и распространенности очаговой патологии легких;
- изучение состояния лимфатических узлов в средостении, в корнях легких;
- объемные образования в средостении;
- наличие клинико-лабораторных данных о патологическом процессе, не выявленном при рентгенографии органов грудной полости;

- изучение тонкой макроструктуры легких при хронических процессах [27].

## Заключение

Таким образом, рецидивирующий бронхит характеризуется повторяющимися 2–3 раза и более на протяжении года эпизодами воспаления бронхов, которые не приводят к необратимым нарушениям функции органов дыхания. Однако у определенной группы

детей хронические инфекционно-воспалительные, аллергические болезни, врожденные и наследственные заболевания легких могут проходить под маской рецидивирующего бронхита. Тщательный сбор анамнеза, объективная оценка клинических данных, использование современных методов инструментальной и лабораторной диагностики позволяют правильно поставить клинический диагноз и разработать индивидуальный план лечения и профилактики.

(Конфликт интересов не представлен)

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Российское респираторное общество. Под ред. А.Г. Чучалина. Педиатрия 2010; 89: 4: 6–15. (Modern classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. The Russian respiratory society. A.G. Chuchalin (ed.). *Pediatrija* 2010; 89: 4: 6–15. (in Russ))
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острым бронхитом. Профессиональная ассоциация детских врачей Союза педиатров России. Под рук. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М., 2015; 11. (Federal guidelines for the provision of medical care for children with acute bronchitis. Professional Association of Pediatricians Russia Union. A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova. Moscow, 2015; 11. (in Russ))
3. Нестеренко З.В. Рецидивирующий бронхит как фенотипический вариант острого бронхита у детей. Украинский медицинский вестник 2012; 15: 6: 121–123. (Nesterenko Z.V. Recurrent bronchitis as a phenotypic variant of acute bronchitis in children. *Ukrainskij medicchnij visnik* 2012; 15: 6: 121–123. (Ukr))
4. Пикуза О.А., Самароднова Е.А. Этиология и патогенез рецидивирующего бронхита у детей. Казанский медицинский журнал 2002; 2: 128–130. (Pikuza O.A., Samarodnova E.A. The etiology and pathogenesis of recurrent bronchitis in children. *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2002; 2: 128–130. (in Russ))
5. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство. М: ПедиатрЪ 2012; 480. (Tatochenko V.K. Respiratory diseases in children. A practical guide. Moscow: *Pediatr* 2012; 480. (in Russ))
6. Павловская Л.В., Бораева Т.Т. Рецидивирующий обструктивный бронхит как фактор риска развития бронхиальной астмы. Владикавказский медико-биологический вестник 2014; 20: 30: 78–82. (Pavlovskaya L.V., Boraeva T.T. Relapsing obstructive bronchitis as risk factor for asthma. *Vladikavkazskij mediko-biologicheskij vestnik* 2014; 20: 30: 78–82. (in Russ))
7. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и принципы дифференцированной терапии бронхообструктивного синдрома при ОРИ у детей. Земский врач 2010; 3: 5–10. (Mizernitskij Yu.L. Differential diagnosis and principles of differentiated treatment of bronchial obstruction in children with ARI. *Zemskij vrach* 2010; 3: 5–10. <http://www.mif-ua.com/archive/article/7974> (in Russ))
8. Поляков В.В., Сенаторова А.С. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Международный медицинский журнал. 2012; 2: 32–36. (Polyakov V.V., Senatorova A.S. The clinical significance of endothelial dysfunction in children with recurrent obstructive bronchitis and bronchial asthma. *Mezhdunarodnij meditsinskij zhurnal* 2012; 2: 32–36. (Ukr))
9. Хронические болезни легких у детей. Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. М: Практика 2012; 224. (Chronic lung disease in children. N.N. Rozinova, Yu.L. Mizernitskij (eds). Moscow: Practice 2012; 224. (in Russ))
10. Global Strategy for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016. <http://www.ginasthma.org>
11. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 139 от 9.03. 2006 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным врожденными аномалиями (пороками развития) трахеи и бронхов и врожденными аномалиями (пороками развития) легкого» <http://www.minzdravsoc.ru/docs/> (Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation № 139 of 9.03. 2006 «On approval of the standard of care to patients of congenital anomalies (malformations), trachea and bronchi, and congenital anomalies (malformations) light» <http://www.minzdravsoc.ru/docs/> (in Russ))
12. Международная классификация болезней X пересмотра <http://www.mkb-10.com> (The International Classification of Diseases X review <http://www.mkb-10.com> (in Russ))
13. Прокоп М. Спиральная и многослойная компьютерная томография. М: Медпресс-информ 2007; 153. (Prokop M. Spiral computed tomography and multi-layered. Moscow: MED press-inform 2007; 153. (in Russ))
14. Закиров И.И., Сафина А.И. Респираторные проявления гастроэзофагеального рефлюкса у детей. Вестн соврем клин мед 2016; 9: 2: 46–52. (Zakirov I.I., Safina A.I. Respiratory manifestations of gastroesophageal reflux in children. *Vestn sovrem klin med* 2016; 9: 2: 46–52. (in Russ))
15. Брыксина Е.Ю. Особенности течения бронхолегочной дисплазии на фоне микроаспирации желудочного. Научные ведомости 2014; 18: 189: 119–123. (Bryksina E.Yu. The course of bronchopulmonary dysplasia in the background gastric micro aspiration. *Nauchnye vedomosti* 2014; 18: 189: 119–123. (in Russ))
16. Akinola E., Rosenkrantz T.S., Pappagallo M. et al. Gastroesophageal reflux in infants < 32 weeks gestational age at birth: lack of relationship to chronic lung disease. *Am J Perinatol* 2004; 21: 2: 57–62.
17. Жихарева Н.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. Медицинский совет 2013; 3: 34–41. (Zhikhareva N.S. Gastroesophageal reflux disease in children. *Meditsinskij совет* 2013; 3: 34–41. (in Russ))
18. Зверева С.И., Еремина Е.Ю. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Медицинский алфавит. Гастроэнтерология 2013; 2: 4–8. (Zvereva S.I., Eremina E.Yu. Gastroesophageal reflux disease. *Meditsinskij alfavit. Gastroenterologija* 2013; 2: 4–8. (in Russ))
19. Овсянников Е.С., Семенова Г.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как причина хронического кашля. *Consilium medicum* 2004; 6: <http://www.gastroscan.ru> (Ovsyannikov E.S., Semenova G.G. Gastroesophageal reflux disease as a cause of chronic cough. *Consilium medicum* 2004; 6: <http://www.gastroscan.ru> (in Russ))

20. *Блохин Б.М., Макрушин И.М.* Инородные тела дыхательных путей у детей. *Лечебное дело* 2007; 3: 3–8. (Blokhin B.M., Makrushin I.M. Foreign body in airways in children. *Lechebnoe delo* 2007; 3: 3–8. (in Russ))
21. *Аракелян В.С., Гидаспов Н.А.* Хирургическая тактика при сочетании аномалий дуги аорты с другими врожденными и приобретенными заболеваниями аорты и ее ветвей. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»* 2008; 9: 6: 104. (Arakelyan V.S., Gidasпов N.A. Surgical tactics in combined anomalies of the aortic arch with other congenital and acquired diseases of the aorta and its branches. *Bjulleten' NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistye zabo-levanija»* 2008; 9: 6: 104. (in Russ))
22. *Koletsis E.N., Kalogeropoulou C., Prodromaki E. et al.* Tumoral and non-tumoral trachea stenoses: evaluation with three-dimensional CT and virtual bronchoscopy. *Cardiothorac Surg* 2007; 2: 18.
23. *Cerillo A.G., Amoretti F., Moshetti R. et al.* Sixteen-row multislice computed tomography in infants with double aortic arch. *Cardiol* 2005; 99: 191–194.
24. *Нечаев Г.И., Яковлев В.М., Конеv В.П. и др.* Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. *Лечащий врач* 2008; <http://www.lvrach.ru/2008/02/4828890/> (Nechayev G.I., Yakovlev V.M., Konev V.P. et al. Dysplasia and other connective tissue: main clinical syndromes, diagnosis formulation, treatment. *Lechashhij vrach* 2008; <http://www.lvrach.ru/2008/02/4828890/> (in Russ))
25. *Почивалов А.В., Иванникова А.С., Бугримов Д. Ю. и др.* Влияние дисплазии соединительной ткани на течение респираторной патологии у детей. *Научные ведомости. Серия медицина и фармация* 2013; 25: 24: 45–49. (Pochivalov A.V., Ivannikova A.S., Bugrimov D.Yu. et al. Effect of connective tissue dysplasia on for respiratory diseases in children. *Nauchnye vedomosti. Serija meditsina i farmacija* 2013; 25: 24: 45–49. (in Russ))
26. *Старевская С.В., Молодцова В.П., Берлева О.В.* Особенности проведения бронхоскопии у детей. *Terra Medica* 2014; 3: 32–38. (Starevskaya S.V., Molodtsova V.P., Berleva O.V. Features of bronchoscopy in children. *Terra Medica* 2014; 3: 32–38. (in Russ))
27. *Саламов Р.Ф., Семенова Н.А.* Органы грудной клетки здорового человека в рентгеновском изображении. *Рус мед журн* 2000; 8: 7: 305–317. (Salamov R.F., Semenova N.A. Thoracic healthy human organs in the X-ray image. *Rus med zhurn* 2000; 8: 7: 305–317. (in Russ))

Поступила 22.07.2016  
Received on 2016.07.22

## Портопульмональная гипертензия у ребенка

Д.И. Садыкова<sup>1</sup>, Д.Р. Сабирова<sup>1</sup>, А.Р. Шакирова<sup>1</sup>, Н.Н. Фирсова<sup>2</sup>, Г.А. Хуснуллина<sup>2</sup>, Н.В. Кустова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Россия

## Portopulmonary hypertension in a child

D.I. Sadykova<sup>1</sup>, D.R. Sabirova<sup>1</sup>, A.R. Shakirova<sup>1</sup>, N.N. Firsova<sup>2</sup>, G.A. Khusnullina<sup>2</sup>, N.V. Kustova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; <sup>2</sup>Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Статья посвящена проблеме портопульмональной гипертензии (легочная артериальная гипертензия, связанная с портальной гипертензией). Легочная гипертензия является редким, прогностически неблагоприятным осложнением портальной гипертензии, независимо от этиологического фактора последней. Диагностическими критериями портопульмональной гипертензии являются: наличие портальной гипертензии с или без заболевания печени, среднее давление в легочной артерии более 25 мм рт. ст. в покое, нормальные показатели давления заклинивания в легочной артерии (<15 мм рт. ст.), легочное сосудистое сопротивление более 3 ед. Вуда/м<sup>2</sup>. Цель работы: описание развития клинической картины, диагностики и лечения портопульмональной гипертензии у больного на фоне скорректированной портальной гипертензии. Существуют трудности в постановке диагноза портопульмональной гипертензии, так как ее симптомы неспецифичны. Наиболее характерные признаки — одышка, утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке, синкопальные состояния.

**Ключевые слова:** дети, легочная артериальная гипертензия, портопульмональная гипертензия, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы-5.

**Для цитирования:** Садыкова Д. И., Сабирова Д. Р., Шакирова А. Р., Фирсова Н. Н., Хуснуллина Г. А., Кустова Н. В. Портопульмональная гипертензия у ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 149–154. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-149-154

The paper deals with portopulmonary hypertension (pulmonary arterial hypertension associated with portal hypertension). Pulmonary hypertension is a rare, prognostically unfavorable complication of portal hypertension, regardless of the etiological factor of the latter. The diagnostic criteria for portopulmonary hypertension are portal hypertension with or without liver disease; a resting mean pulmonary artery pressure >25 mm Hg; a normal pulmonary artery wedge pressure <15 mm Hg; and a pulmonary vascular resistance of more than 3 Wood units/m<sup>2</sup>. Objective: to describe of the development of the clinical picture, diagnosis, and treatment of portopulmonary hypertension in a patient during corrected portal hypertension. There are challenges in the diagnosis of portopulmonary hypertension because its symptoms are nonspecific. The most characteristic symptoms of the disease are dyspnea, fatigue, exercise intolerance, and syncope.

**Keywords:** children, pulmonary arterial hypertension, portopulmonary hypertension, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase 5 inhibitors.

**For citation:** Sadykova D.I., Sabirova D.R., Shakirova A.R., Firsova N.N., Husnullina G.A., Kustova N.V. Portopulmonary hypertension in a child. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 149–154 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-149-154

Легочная артериальная гипертензия — гемодинамическое и патофизиологическое состояние, объединяющее группу заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и среднего давления в легочной артерии, что приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов. Легочная артериальная гипертензия определяется как повышение

среднего легочного артериального давления более 25 мм рт.ст. в покое, определенного при катетеризации правых отделов сердца [1]. Чаще всего легочная гипертензия диагностируется на поздней стадии (с III или IV функциональным классом) и приводит к тяжелой правожелудочковой недостаточности с последующим летальным исходом. Легочная артериальная гипертензия является клиническим состоянием, которое характеризуется наличием прекапиллярной легочной гипертензии при отсутствии других причин вследствие заболеваний легких, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии или других редких патологий [2]. Легочная артериальная гипертензия может как носить идиопатический характер, так и ассоциироваться с другими заболеваниями (с врожденными пороками сердца, заболеваниями соединительной ткани и др.). В случае когда легочная артериальная гипертензия развивается на фоне предшествующей портальной гипертензии, она носит название портопульмональной гипертензии.

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

Сабирова Дина Рашидовна — к.м.н., асс. той же кафедры.

Шакирова Алмазия Раисовна — асс. той же кафедры.

Кустова Наталья Валентиновна — врач-интерн той же кафедры.

420012 Казань, ул. Мушгари, д. 11.

Фирсова Наталия Николаевна — зав. кардиологическим отделением Детской республиканской клинической больницы

Хуснуллина Гульнара Азатовна — к.м.н., врач того же отделения

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140.

Клиническая классификация легочной артериальной гипертензии претерпела ряд изменений с момента первого Всемирного симпозиума в 1973 г. В настоящее время используется классификация, предложенная экспертами Всемирной организации здравоохранения в 2008 г. (г. Дана Пойнт, Калифорния). На пятом Всемирном симпозиуме 2013 г. (Ницца, Франция) была сохранена предыдущая структура классификации легочной гипертензии, но были внесены некоторые дополнения и изменения с учетом новых данных [3]. Были дополнительно внесены пункты, касающиеся легочной гипертензии у детей [3]. Таким образом, дополненная классификация от 2013 г. охватывает легочную гипертензию как у взрослых, так и у детей [3]. Согласно этой классификации, выделяют пять групп легочной гипертензии. Портопультмональная гипертензия определяется как легочная артериальная гипертензия, связанная с заболеванием печени или портопультмональной гипертензией [1, 4].

Согласно рекомендациям (European Respiratory Society Pulmonary Hepatic Vascular Disorder Task Force 2004 Consensus Report), диагностическими критериями портопультмональной гипертензии являются: наличие портопультмональной гипертензии с или без заболевания печени, среднее давление в легочной артерии более 25 мм рт. ст. в покое, нормальные показатели давления заклинивания в легочной артерии (<15 мм рт. ст.), легочное сосудистое сопротивление более 3 ед. Вуда/м<sup>2</sup>. Описанная впервые в 1951 г. F. Mantz и E. Craige портопультмональная гипертензия встречается нечасто, поэтому долгое время дискутировался вопрос, является это сочетание заболеваний случайным или причинно-обусловленным. На указанную форму легочной артериальной гипертензии, по данным Европейских регистров, приходится до 1% случаев легочной гипертензии у детей [5, 6]. Легочная гипертензия является редким, прогностически неблагоприятным осложнением портопультмональной гипертензии, независимо от этиологического фактора последней [7, 8]. Риск развития портопультмональной гипертензии не зависит от тяжести заболеваний печени [9]. Два проспективных исследования гемодинамики показали, что у 2% больных с циррозом и портопультмональной гипертензией имеется значительная легочная гипертензия. Два недавно проведенных исследования у больных, перенесших трансплантацию печени, выявили легочную гипертензию в 4 и 3,5% случаев. Портопультмональная гипертензия определяется у 4–8% пациентов — кандидатов на трансплантацию печени [10].

Согласно данным клиники Мейо, мягкая портопультмональная гипертензия (среднее давление в легочной артерии <35 мм рт. ст.) не представляет серьезной проблемы, но умеренная и тяжелая гипертензии (среднее давление в легочной артерии >35 мм рт. ст. и >45 мм рт. ст. соответственно) являются предикторами высокой летальности после трансплантации печени. По данным указанной клиники,

послеоперационная летальность при портопультмональной гипертензии при среднем давлении в легочной артерии более 35 мм рт. ст. составила 50 и 100% при среднем давлении выше 50 мм рт. ст. [11]

Вероятность развития легочной гипертензии у больных с портопультмональной гипертензией повышается при хирургических портосистемных шунтах, поскольку, согласно результатам ретроспективного исследования, приблизительно у 65% больных с легочной гипертензией выполнялось хирургическое шунтирование, а у 35% — нет [12]. Эти данные четко показывают, что легочная артериальная гипертензия у больных с портопультмональной гипертензией связана с развитием портосистемных шунтов в большей степени, чем с портопультмональной гипертензией самой по себе. На риск развития легочной гипертензии может влиять только длительность существования портопультмональной гипертензии. В этиологии портопультмональной гипертензии у детей основную роль играют пороки развития сосудов или их тромбоз.

Патогенез сосудистых нарушений, связанных с портопультмональной гипертензией, до конца не изучен. Установлено, что для портопультмональной гипертензии характерны гипердинамический тип кровообращения и высокий сердечный выброс, которые приводят к увеличению напряжения в малом круге кровообращения. Легочное сосудистое сопротивление повышается вследствие вазоконстрикции, прогрессирующего легочного сосудистого ремоделирования и тромбоза легочных артериол. Наличие портосистемных шунтов может способствовать проникновению вазоактивных веществ, в том числе эндотелина 1, вазоактивного кишечного пептида, серотонина, тромбоксана A<sub>2</sub>, интерлейкина-1, глюкагона и секретина из чревного ствола в малый круг кровообращения, что позволяет этим вазоактивным медиаторам обходить метаболизм печени и существенно влиять на легочную сосудистую сеть [13, 14]. Перечисленные медиаторы способствуют вазоконстрикции легочных артериол, что приводит к их тромбозу и в последующем ремоделированию, вызывая легочную гипертензию. Также причинными факторами формирования васкулопатии могут быть мутации генов, но их роль в развитии портопультмональной гипертензии пока не доказана [8, 15]. В зависимости от уровня доказательности различают «определенные» факторы риска легочной гипертензии: «очень вероятные», «вероятные» и «маловероятные». Портопультмональная гипертензия относится к очень вероятным факторам риска развития легочной артериальной гипертензии [16, 17].

Диагностировать легочную гипертензию, особенно на ранних этапах, очень сложно, так как клинические симптомы неспецифичны. Наиболее характерные признаки — одышка, утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке, синкопальные состояния [18]. Синкопальные состояния могут быть

единственным проявлением легочной гипертензии. При рутинном исследовании на рентгенограмме органов грудной клетки можно обнаружить выбухание ствола легочной артерии. ЭКГ может предоставить наводящие или подтверждающие доказательства легочной гипертензии, демонстрируя признаки гипертрофии правого желудочка и дилатации правого предсердия. По результатам эхокардиографии выявляется дилатация правых отделов сердца, а также прямые и косвенные признаки легочной гипертензии. Для определения тяжести портопульмональной гипертензии рекомендуется использовать панель параметров, приведенных в табл. 1 [19].

Лечение портопульмональной гипертензии недостаточно разработано. Кислородотерапия назначается по потребности для поддержания сатурации артериальной крови более 92%. Диуретики используются для устранения перегрузки объемом, отеков и асцита [20]. Применения антикоагулянтных препаратов следует избегать при снижении функции печени и тромбоцитопении, а также у больных с риском кровотечений за счет варикозного расширения вен пищевода.

Благоприятного долгосрочного эффекта терапии антагонистами кальция при легочной гипертензии, обусловленной портопульмональной гипертензией, не отмечено [21, 22]. Бета-блокаторы, обычно назначаемые при портальной гипертензии и снижающие риск варикозных кровотечений, могут плохо переноситься в случаях ассоциированной легочной артериальной гипертензии из-за отрицательного инотропного влияния на миокард правого желудочка [17].

**Антагонисты эндотелиновых рецепторов** — приоритетные препараты в лечении легочной гипертензии у детей. У взрослых пациентов данный класс лекарственных средств назначается наиболее часто [23]. Бозентан — пероральный антагонист рецепторов эндотелина А и В, является одним из первых и наиболее изученных препаратов указанной группы. Бозентан представляется безопасным и хорошо переносимым

детьми; он наиболее часто применяется у детей с легочной гипертензией [24]. По результатам последних исследований, бозентан рекомендован в лечении легочной гипертензии II функционального класса у детей с 2 лет, что делает его одним из немногих разрешенных в педиатрии лекарственных средств и единственным используемым и в США, и в Европе [25]. Однако из-за потенциальной гепатотоксичности большинство экспертов не рекомендуют при портопульмональной гипертензии применять пероральные антагонисты эндотелиновых рецепторов. Несмотря на хорошие результаты применения в экспертных клинических центрах, соотношение риска и пользы у больных с патологией печени требует тщательного анализа на долговременной основе [1].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 оказывают вазодилатирующее и антипролиферативное действие, положительно влияют на гемодинамику, повышают толерантность к физической нагрузке при длительном использовании у пациентов с легочной артериальной гипертензией [26]. В настоящее время существуют три ингибитора фосфодиэстеразы-5 — силденафил, тадалафил и варденафил. Селективность к легочным сосудам выявлена у первых двух. Очень активно продолжаются исследования силденафила. Однако рекомендации по его дозированию достаточно противоречивы. С 2011 г. в Европе силденафил был одобрен для лечения легочной артериальной гипертензии у детей. Важным достоинством препарата является отсутствие гепатотоксичности. Применение силденафила повышает функциональные возможности больных, улучшая тест шестиминутной ходьбы, снижает легочное сосудистое сопротивление и среднее давление в легочной артерии. Рекомендации по ведению больных с легочной артериальной гипертензией, связанной с портальной гипертензией, приведены в табл. 2.

В качестве примера, иллюстрирующего портопульмональную гипертензию, представим следующий клинический случай.

Таблица 1. Оценка состояния тяжести портопульмональной гипертензии

Параметр	Норма	Степень тяжести		
		легкая	умеренная	тяжелая
Класс сердечной недостаточности*		I, II	II, III	III, IV
МРАР, мм рт. ст.	15–24	25–34	35–44	> 45
СИ, л/мин <sup>-1</sup> /м <sup>2</sup>	2,5–4	> 2,5	> 2,5	<2,0
PVR, дин/с/см <sup>-5</sup>	<240	240–500	500–800	> 800
РАР, мм рт. ст.	0–5	0–5	5–10	> 10
Прогноз		Благоприятный	Сомнительный	Плохой
Специфическая терапия		Нет	Под вопросом	Да
Обратимость после трансплантации печени		Да	Под вопросом	Нет

Примечание. \* Согласно Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA): МРАР — среднее давление в легочной артерии; СИ — сердечный индекс; PVR — легочное сосудистое сопротивление; РАР — давление в правом предсердии.

Таблица 2. Рекомендации по ведению больных с легочной артериальной гипертензией, связанной с портальной гипертензией

Определение	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Эхокардиографический скрининг для выявления легочной гипертензии рекомендуется у больных с симптомами заболевания печени и/или у кандидатов на трансплантацию печени	I	B
Рекомендовано, чтобы пациенты, страдающие легочной артериальной гипертензией, связанной с портальной гипертензией, направлялись в специализированные центры по данной проблеме	I	C
У больных с легочной артериальной гипертензией, связанной с портальной гипертензией, следует рассматривать тот же алгоритм, что и при лечении больных с другими формами легочной гипертензии, принимая во внимание сопутствующие заболевания	I	C
Антикоагулянтная терапия не рекомендуется пациентам с легочной артериальной гипертензией, связанной с портальной гипертензией	III	C
Пересадка печени может рассматриваться у отдельных пациентов, хорошо отвечающих на терапию	IIb	C
Трансплантация печени противопоказана больным с тяжелой и неконтролируемой легочной артериальной гипертензией	III	C

### Клиническое наблюдение

Больной А., 13 лет. Ребенок от второй беременности, протекавшей с гестозом (повышение артериального давления, отеки) во второй половине беременности. Роды вторые, в срок. Масса при рождении 2700 г, длина 49 см. На 5-е сутки после родов переведен в детское отделение с диагнозом: конъюгационная желтуха. Выписан домой через 5 дней в удовлетворительном состоянии. Катетеризация пупочной вены не проводилась. С двухлетнего возраста у ребенка наблюдались рецидивирующие боли в животе. Не обследован. С 7 лет регулярно наблюдался кардиологом, кардиохирургом с диагнозом: стеноз аорты легкой степени; функционально двустворчатый аортальный клапан.

В возрасте 8 лет 14.10.2010 г. госпитализирован в хирургическое отделение с жалобами на боли в животе, тошноту. Впервые проведены лабораторно-инструментальные исследования и выявлена тромбоцитопения 87 000/мл, по данным фиброгастроудоденоскопии (ФГДС) отмечено варикозное расширение вен пищевода 3-й степени, желудка 2–3-й степени, гастродуоденопатия. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) гепатолиенальной системы обнаружено увеличение размеров печени до 126x58 мм (правая доля), перипортальный фиброз с единичными коллатеральями. Диаметр портальной вены сужен, печеночные вены дилатированы. Селезенка увеличена, селезеночная вена расширена. По данным рентгеновской компьютерной томографии выявлена спленомегалия, расширение и извитость вен портальной системы с признаками кавернозной трансформации воротной вены в области ворот печени.

Поставлен диагноз: портальная гипертензия, внепеченочная форма. Варикозное расширение вен пищевода 3-й степени. Варикоз сосудов желудка 2–3-й степени. Гастродуоденопатия гипертензивная.

Гиперспленизм. Запланировано оперативное лечение в плановом порядке, но 08.2011 г. (9 лет) доставлен санитарной авиацией с кровотечением из вен пищевода и желудка. Оперирован: наложение спленоренального и мезентерико-ренального сосудистого анастомоза «бок в бок». Динамически наблюдался хирургом. По результатам УЗИ, ФГДС отмечена положительная динамика.

В возрасте 12 лет (12.2014 г.) впервые обследован в отделении кардиоревматологии Детской республиканской клинической больницы (ДРКБ) с жалобами на однократный обморочный пароксизм на фоне физической нагрузки. Были проведены следующие исследования: холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, ультразвуковая доплерография сосудов шеи, рентген шейного отдела позвоночника. По результатам исследований поставлен диагноз: клапанный стеноз аорты легкой степени. Двустворчатый аортальный клапан. Вегетативная дисфункция периода пубертата по симпатикотоническому типу с цефалгиями, артериальной дистонией. Однократный обморочный пароксизм. Корректированная портальная гипертензия. Выписан в стабильном состоянии, назначена седативная терапия.

Через 1 год (11.2015 г.) поступил в кардиоревматологическое отделение ДРКБ по поводу повторных эпизодов синкопе на фоне физической нагрузки. На момент госпитализации состояние тяжелое по основному заболеванию. Кожные покровы бледные, чистые. Умеренная потливость. Перкуторно над легкими звук легочной. Аускультативно в легких дыхание проводится по всем полям, везикулярное, хрипов нет. Перкуторно границы сердца не расширены, тоны ритмичные, громкие, выраженный акцент II тона над легочной артерией. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется.

Таблица 3. Динамика показателей трансторакальной эхокардиографии больного А.

Показатель	Дата обследования		
	22.10.2014 г.	16.12.2015 г.	01.03.2016 г.
Правое предсердие	Не увеличено	Увеличено	Увеличено
Диаметр правого желудочка, мм	14	35	20
Степень трехстворчатой регургитации	Физиологическая	I	Физиологическая
СДЛА, мм рт. ст.	23	117	45
Дополнительные особенности	Межжелудочковая перегородка пролабирует справа налево		

Примечание. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

### Данные лабораторного и инструментального исследований

Выявлена тромбоцитопения (40 000–62 000/мл); по данным биохимического анализа крови — повышение активности аспаратаминовой трансаминазы (АСТ) до 78,0 ЕД/л, повышение уровня билирубина за счет непрямой фракции (общий билирубин 70,7 мкмоль/л, прямой билирубин 15 мкмоль/л); кровь на мозговой натрийуретический пептид (NT-pro-BNP): 143,8 пг/мл (норма).

**ЭКГ:** ритм синусовый, частота сердечных сокращений 74 в минуту. Отклонение электрической оси сердца вправо. Блокада правой ножки пучка Гиса. Признаки гипертрофии правого желудочка. Подъем ST-сегмента в отведениях  $V_3$ - $V_4$  до 2,0 мм, в I, AVL,  $V_5$  до 1,0 мм. Депрессия ST-сегмента в отведениях III до 1,0 мм.

**УЗИ органов брюшной полости:** увеличение правой доли печени до 135 мм. Диаметр портальной вены сужен до 2,8 мм. Выраженный перипортальный фиброз. Селезенка увеличена, размер 130x54 мм. Селезеночная вена расширена (в области хвоста поджелудочной железы диаметр 7,0 мм, в воротах селезенки диаметр 6,1 мм).

**ФГДС:** варикозное расширение вен пищевода 1-й степени. Гастрит, бульбит, умеренно выраженные.

**Рентгеновская компьютерная томография:** состояние после наложения спленоренального и мезентерико-рэнального анастомозов, признаки кавернозной трансформации воротной вены. Неравномерная ширина просвета мезентерико-рэнального анастомоза.

**Велоэргометрия:** толерантность к физической нагрузке низкая. Гипертонический тип гемодинамики. Нарушения ритма и проводимости не зарегистрировано.

**Эхокардиография (выполнена на фоне предсинкопального состояния):** выявлена значительная дилатация правых отделов сердца и высокая легочная гипертензия. Правый желудочек 35 мм, легочная артерия 38 мм, ветви до 20 мм. Давление в легочной артерии 117/36 мм рт.ст. Межжелудочковая перегородка пролабирует справа налево. Сохраняются признаки двустворчатого аортального клапана с легким стенозом и минимальной недостаточностью.

Гипертрофия миокарда правого и левого желудочков (масса миокарда 148 г).

**Заключительный клинический диагноз:** легочная артериальная гипертензия, связанная с внепеченочной портальной гипертензией. Недостаточность кровообращения I. Состояние после наложения спленоренального, мезентерико-рэнального анастомоза (09.2011 г.). Вегетативная дисфункция периода пубертата с лабильной артериальной гипертензией. Клапанный стеноз аорты легкой степени. Функционально двустворчатый аортальный клапан. Гипертрофия миокарда правого и левого желудочков. Варикозное расширение вен пищевода 1-й степени. Фиброз печени.

Назначена терапия: силденафила цитрат (Ревацио) в дозе 30 мг в сутки. Через 3 мес (02.2016 г.) госпитализирован в плановом порядке для контрольного обследования без активных жалоб. Продолжает получать силденафила цитрат (Ревацио) 30 мг/сут. Переносимость препарата удовлетворительная.

На этом фоне отмечена положительная динамика: ребенок лучше переносит физическую нагрузку, синкопе и их эквивалентов не отмечено. Также отмечаются улучшения в лабораторных показателях: повышение уровня тромбоцитов до 129 000/мл; в биохимическом анализе крови нормализации уровня АСТ (24,0 ЕД/л), снижение уровня общего билирубина (24,8 мкмоль/л).

**Эхокардиограмма:** правые отделы сердца умеренно увеличены, систолическое давление в легочной артерии снизилось до 45 мм рт.ст. (до терапии 117 мм рт.ст.). Динамика эхокардиографических признаков легочной гипертензии пациента представлена в табл. 3.

### Выводы

1. Внепеченочная портальная гипертензия — одна из причин развития таких осложнений, как легочная артериальная гипертензия, которая может развиваться даже у успешно оперированных больных.

2. Синкопальные состояния у пациентов с корригированной внепеченочной портальной гипертензией должны вызывать настороженность в отношении легочной гипертензии.

3. Портопультмональная гипертензия может носить кризовый характер и не всегда регистрироваться при эхокардиографии.

4. Эхокардиографический скрининг для выявления легочной гипертензии рекомендуется проводить

у больных с заболеваниями печени и/или у кандидатов на трансплантацию печени.

5. Применение силденафила при портопультмональной гипертензии улучшает качество и продолжительность жизни пациента.

(Конфликт интересов не представлен)

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46: 4: 903–975.
2. *Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur Heart J* 2009; 30: 20: 2493–2537.
3. *Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D34–D41.
4. Руководство по легочной гипертензии у детей. Под ред. Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевского, М.А. Школьниковой. М 2013; 416. 416 (Guidelines for pulmonary hypertension in children. L.A. Bokeriya, S.V. Gorbachevskij, M.A. Shkol'nikova (eds). Moscow 2013; 416. (in Russ))
5. *Krowka M.J., Miller D.P., Barst R.J. et al.* Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* 2012; 141: 906–915.
6. *Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al.* Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–1030.
7. *Herve P., Lebrec D., Brenot F. et al.* Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11: 1153–1166.
8. *Hoeper M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P.* Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461–1468.
9. *Colle I.O., Moreau R., Godinho E. et al.* Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003; 37: 401–409.
10. *Kochar R., Nevah R., Rubin M.I. et al.* Pulmonary complications of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 34–39.
11. *Swanson K.L., Wiesner R.H., Nyberg S.L. et al.* Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008; 8: 2445–2453.
12. *Гурьянов В.А., Толмачев Г.Н.* Первичная (идиопатическая) легочная гипертензия (синдром Арриллага — Аэрза) и беременность — интенсивная терапия и анестезия. *Анестезиол и реаниматол* 2014; 6: 56–58. (Gur'yanov V.A., Tolmachev G.N. Primary (idiopathic) pulmonary hypertension (Arrillaga — Aerza syndrome) and pregnancy — intensive care and anesthesia. *Anesteziol reanimatol* 2014; 6: 56–58. (in Russ))
13. *Roberts K.E., Fallon M.B., Krowka M.J. et al.* Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 835–842.
14. *Golbin J.M., Krowka M.J.* Portopulmonary hypertension. *Ann Thorac Med* 2010; 5: 1: 5–9.
15. *Krowka M.J., Swanson K.L., Frantz R.P. et al.* Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44: 1502–1510.
16. *Kawut S.M., Krowka M.J., Trotter J.F. et al.* Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008; 48: 196–203.
17. *Le Pavec J., Souza R., Herve P. et al.* Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 637–643.
18. *Halank M., Knudsen L., Seyfarth H.J. et al.* Ambrisentan improves exercise capacity and symptoms in patients with portopulmonary hypertension. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 1258–1262.
19. *Porres-Aguilar M., Zuckerman M.J., Figueroa-Casas J.B. et al.* Portopulmonary hypertension: state of the art. *Ann Hepatol* 2008; 49: 1258–1262.
20. *Cohn J.N.* Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 7: 577.
21. *Galie N., Olschewski H., Oudiz R.J. et al.* Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the amrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (APIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010–3019.
22. *Galie N., Rubin U., Hoeper M. et al.* Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093–2100.
23. *Inohara T., Niwa K., Yao A.* Survey of the current status and management of Eisenmenger syndrome: A Japanese nationwide survey. *J Cardiol* 2014; 63: 286–290.
24. *Beghetti M.* Bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; 7: 225–233.
25. *Beghetti M., Haworth S.G., Bonnet D. et al.* Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 948–955.
26. *Чазова И.Е., Черняская А.М., Мартынюк Т.В. и др.* Актуальные вопросы хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: мнения экспертов. *Кардиол вестн* 2015; 1: 78–79. (Chazova I.E., Chernyaskaya A.M., Martynyuk T.V. et al. Topical issues of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: expert opinions. *Kardiol vestn* 2015; 1: 78–79. (in Russ))

Поступила 22.07.2016

Received on 2016.07.22

## Диагностика и лечение гепатопульмонального синдрома у детей

А.А. Камалова<sup>1,2</sup>, А.Р. Шакирова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup>ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, Россия

### Hepatopulmonary syndrome in pediatric patients (clinical presentation)

А.А. Kamalova<sup>1,2</sup>, А.Р. Shakirova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University; <sup>2</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Гепатопульмональный синдром — редкое осложнение заболеваний печени, ведущее к нарушению перфузии легких и снижению оксигенации крови. Обсуждаются вопросы диагностики и лечения этого синдрома. Представлено собственное наблюдение 11-летнего ребенка с врожденным фиброзом печени и гепатопульмональным синдромом.

**Ключевые слова:** дети, гепатопульмональный синдром, врожденный фиброз печени, портальная гипертензия, трансплантация печени.

**Для цитирования:** Камалова А.А., Шакирова А.Р. Диагностика и лечение гепатопульмонального синдрома у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 155–159. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–155–159

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a rare complication of liver diseases, resulting in lung perfusion disturbances and reduction of blood oxygenation. We report a case of hepatopulmonary syndrome in an 11-year-old-boy with congenital liver fibrosis.

**Keywords:** children, liver fibrosis, portal hypertension, hepatopulmonary syndrome, liver transplantation.

**For citation:** Kamalova A.A., Shakirova A.R. Hepatopulmonary syndrome in pediatric patients (clinical presentation). Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 155–159 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–155–159

Взаимосвязь между заболеваниями печени и легких была замечена М. Fluckiger, который впервые описал клиническое наблюдение пациентки с сочетанием цирроза печени, цианоза и изменений концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек» [1]. Только через 100 лет Т. Kennedy и R. Knudson дали определение гепатопульмональному синдрому как клинико-патологическому состоянию, характерными признаками которого являются гипоксемия и дилатация внутрилегочных сосудов [2].

Гепатопульмональный синдром включает триаду признаков:

- 1) наличие заболевания печени и/или синдрома портальной гипертензии;
- 2) дилатацию легочных сосудов;
- 3) гипоксемию (парциальное давление кислорода в артериальной крови ( $p_aO_2$ ) <70 мм рт. ст.) при отсутствии кардиореспираторных заболеваний [3].

Распространенность гепатопульмонального синдрома у больных циррозом печени варьирует от 4 до 47%, причем среди кандидатов на трансплантацию печени этот синдром встречается в 15–20% случаев [3, 4]. Такой широкий диапазон показателей распространенности синдрома может быть объяснен различными критериями определения артериальной

гипоксемии в исследованиях. Описаны случаи развития гепатопульмонального синдрома у больных с портальной гипертензией, при тромбозе воротной вены, врожденном фиброзе печени, синдроме Бадда–Киари, а также у пациентов с острым и хроническим гепатитом (в том числе вирусной этиологии) без признаков портальной гипертензии [5–10]. Необходимо отметить, что тяжесть гепатопульмонального синдрома не всегда напрямую коррелирует с тяжестью заболевания печени [5–8]. В доступной отечественной литературе мы не нашли данных о распространенности этого синдрома у детей.

Патогенетическую основу гепатопульмонального синдрома составляет внутрилегочная вазодилатация, однако до настоящего времени патогенез синдрома недостаточно ясен. При портальной гипертензии имеет место транслокация грамотрицательных бактерий и эндотоксинов, что ведет к активации высвобождения медиаторов воспаления — фактора некроза опухоли и оксида азота, которые проявляют свои вазоактивные свойства [11, 12]. Прогрессированию гепатопульмонального синдрома способствует также система эндотелина-1 [13]. Повышенная экспрессия эндотелинового рецептора типа В на поверхности эндотелиальных клеток ассоциирована с усиленной выработкой оксида азота [11]. Изменения сосудов легких при гепатопульмональном синдроме характеризуются их расширением на уровне прекапилляров и капилляров (увеличение диаметра от 15 до 60 мкм, максимально до 500 мкм), а также образованием прямых артериовенозных шунтов. Следствием этого является шунтирование крови

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Камалова Аэлига Асхатовна — д.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского ГМУ, профессор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской ГМА

Шакирова Алмазия Раисовна — асс. той же кафедры Казанской ГМА  
420012 Казань, ул. Бултерова, д. 36

справа налево и несоответствие между вентиляцией и перфузией легких. В результате развивается нарушение оксигенации крови и дыхательная недостаточность [14, 15].

Характерными клиническими симптомами гепатопульмонального синдрома являются одышка, усиливающаяся в вертикальном положении, и цианоз [13, 14, 16]. Нарастание одышки при переходе из горизонтального положения в вертикальное носит название платипноэ. Данный симптом связан с тем, что сосуды при гепатопульмональном синдроме расширяются преимущественно в нижних отделах легких и давление кислорода в артериальной крови в положении стоя снижается (ортодезоксия). Одышка неуклонно прогрессирует и со временем становится постоянной. При тяжелом гепатопульмональном синдроме имеют место телеангиэктазии, изменения дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», цианоз губ и ногтевых лож. У некоторых больных могут развиваться такие внелегочные осложнения, как полицитемия и внутричерепные кровоизлияния [13, 16].

Начальным этапом диагностики гепатопульмонального синдрома является пульсоксиметрия, позволяющая оценить периферическую сатурацию, а также исследование газового состава артериальной крови [16]. При сатурации артериальной крови менее 92% в вертикальном положении и/или снижении этого показателя более чем на 4% в горизонтальном положении определяют газовый состав крови в положениях лежа и стоя. При обнаружении снижения парциального давления кислорода, которое нарастает при переходе в вертикальное положение тела, рекомендуется проведение неинвазивной контрастной эхокардиографии — метода, являющегося «золотым стандартом» выявления внутрилегочной вазодилатации. В качестве контрастного препарата используется раствор, образующий микропузырьки размером более 15 мкм [16]. Ингаляция 100% кислорода помогает отличить функциональное шунтирование ( $p_aO_2$  резко

увеличивается до  $\geq 600$  мм рт.ст.) от анатомического (прирост  $p_aO_2 \leq 150-300$  мм рт.ст.). Алгоритм диагностики при подозрении на гепатопульмональный синдром представлен на рис 1.

Согласно классификации Европейского респираторного общества, тяжесть гепатопульмонального синдрома определяется степенью гипоксии, основанной на изменении парциального давления кислорода в артериальной крови ( $p_aO_2$ ):

- легкая ( $p_aO_2 > 80$  мм рт.ст.);
- умеренная ( $80 > p_aO_2 \geq 60$  мм рт.ст.);
- тяжелая ( $60 < p_aO_2 \leq 50$  мм рт.ст.);
- крайне тяжелая ( $p_aO_2 < 50$  мм рт.ст.) степень дыхательной недостаточности [14].

Прогноз при гепатопульмональном синдроме серьезный. Летальность составляет 41% в пределах среднего периода наблюдения от 2 до 5 лет [17]. В связи с этим особую актуальность приобретает своевременная диагностика синдрома у детей с патологией печени.

В доступной отечественной литературе мы не встретили описания клинических случаев развития гепатопульмонального синдрома у детей. В связи с тяжестью данного осложнения, трудностями диагностики и терапии представляем собственное наблюдение за ребенком с врожденным фиброзом печени и гепатопульмональным синдромом.

Мальчик 11 лет поступил с жалобами на повышенную утомляемость, одышку при физической нагрузке и акроцианоз.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 4 лет ребенок был госпитализирован в клинику с жалобами на периодическое повышение температуры до фебрильных цифр, гепатоспленомегалию и носовые кровотечения. В анализах крови — тромбоцитопения, в биохимических анализах — повышение уровня трансаминаз до 1,5 норм и незначительное повышение уровня билирубина до 29 мкмоль/л. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости наблюдалось незначительное увеличение печени, неоднородность паренхимы печени, значительное увеличение размеров селезенки (+6 см), расширение V. lienalis. При эзофагогастродуоденоскопии обнаружено варикозное расширение вен пищевода 1–2-й степени. Кроме этого, определялся высокий титр антител (IgM и IgG) к токсоплазмам, наличие которого вкупе с описанными клинико-лабораторными проявлениями позволило поставить диагноз: токсоплазмоз, приобретенная форма. На фоне специфической терапии получен хороший клинико-лабораторный эффект, однако наличие портальной гипертензии требовало продолжения диагностического поиска. В ходе наблюдения исключены следующие заболевания: муковисцидоз, аутоиммунный гепатит, хронические вирусные гепатиты, болезнь Вильсона–Коновалова, болезни накопления, аминокислотопатии, дефицит  $\alpha$ -антитрипсина, сосудистые аномалии.

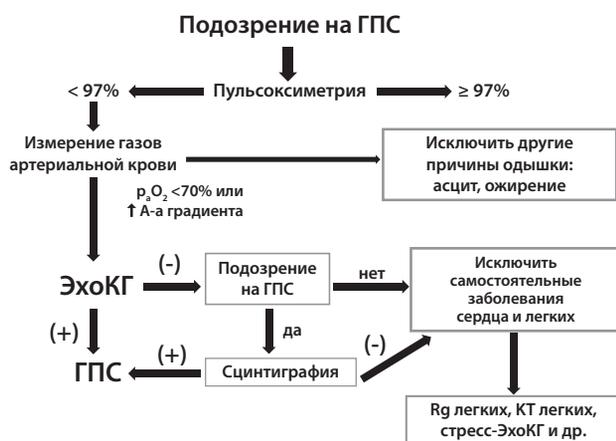


Рис. 1. Алгоритм диагностики при подозрении на гепатопульмональный синдром (ГПС).

Проведена биопсия печени. При гистологическом исследовании ткани печени определялись распространенные участки фиброзной ткани по ходу портальных трактов с мелкими и крупными (дилатированными и деформированными) желчными протоками и минимальной лимфоидной инфильтрацией. Убедительных данных о наличии гепатита или формировании цирроза не было. Гистологические изменения соответствовали врожденному фиброзу печени. Таким образом, был поставлен окончательный диагноз: врожденный фиброз печени; синдром портальной гипертензии с варикозным расширением вен пищевода 1-й степени и спленомегалией.

В дальнейшем ребенок неоднократно госпитализировался в стационар. В динамике наблюдалось прогрессирование синдрома портальной гипертензии.

В настоящую госпитализацию, кроме жалоб на одышку, обращали на себя внимание акроцианоз, цианоз губ, слизистых полости рта, языка, а также наличие телеангиэктазий на лице и туловище. Дыхание проводилось по всем полям, везикулярное. Границы сердца не были расширены, тоны ритмичные. Печень пальпировалась ниже реберной дуги на 1 см, край закругленный, плотноэластической консистенции. Селезенка пальпировалась на 8 см ниже реберной дуги, плотной консистенции. После физической нагрузки отмечалось тахипноэ до 30 дыхательных движений в минуту.

В результате проведенных лабораторных исследований были обнаружены: признаки гиперспленизма (лейкопения до  $2,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитопения  $53 \cdot 10^9$ /л) высокие показатели гемоглобина и гематокрита до 188 г/л и 57,8% соответственно; в биохимическом анализе — гипербилирубинемия до 43,5 мкмоль/л за счет непрямой фракции, синдром цитолиза (аланинаминотрансфераза 101 Е/л, аспартатаминотрансфераза 94 Е/л), увеличение уровня гамма-глутамилтранспептидазы до 65,7 Е/л. Показатели общего белка, альбуминов, фибриногена и протромбинового индекса оставались в пределах нормы. Рентгенография легких, исследование функций внешнего дыхания; эхокардиография (ЭхоКГ) не выявили серьезной патологии.

Совокупность клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов, в частности наличие у ребенка фиброза печени с синдромом портальной гипертензии, одышки, цианоза, а также телеангиэктазий на коже, позволили заподозрить развитие у ребенка такого серьезного осложнения, как гепатопульмональный синдром. Поскольку для этого синдрома характерна выраженная гипоксемия, у пациента с помощью пульсоксиметрии определялась периферическая сатурация артериальной крови. Сатурация  $O_2$  ( $SpO_2$ ) составила в положении лежа 85 и 86% на правой и левой руке соответственно, а в положении стоя — 65 и 68%. Частота дыхания в положении лежа — 21 дыхательное движение

в минуту, в положении стоя — 30 дыхательных движений в минуту. Таким образом, нами были выявлены ортодеоксия и платипноэ. Необходимо отметить, что платипноэ (возникновение или усиление одышки при переходе в вертикальное положение, вызванное усилением шунтирования крови в базальных отделах легких) и ортодеоксия (уменьшение  $pO_2$  более чем на 3–10 мм рт. ст. при переходе из горизонтального в вертикальное положение) относятся к наиболее типичным проявлениям гепатопульмонального синдрома.

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики внутривенной вазодилатации признана двумерная трансторакальная контрастная ЭхоКГ. В качестве контрастного препарата используется взболтанный солевой раствор или коммерческие контрастные препараты, которые вводят внутривенно (10 мл) тремя быстрыми последовательными нажатиями на поршень шприца [16]. После введения раствора микропузырьки контрастного вещества визуализируются с помощью ЭхоКГ в правых камерах сердца. Поскольку диаметр микропузырьков ( $>15$  мкм) превышает диаметр капилляров (8–15 мкм), они «захватываются» легочной капиллярной сетью и не достигают в норме левых отделов сердца. В случае внутривенной вазодилатации, артериовенозного шунтирования или наличия внутрисердечных шунтов микропузырьки попадают в левые отделы сердца (рис. 2.). Визуализация контрастного вещества в левых камерах сердца в течение 3–4 сердечных сокращений от момента внутривенного введения препарата указывает на внутривенное шунтирование крови в рамках гепатопульмонального синдрома (при исключении септальных дефектов сердца, протекающих со сбросом крови справа налево).

В нашем случае больного, по данным ЭхоКГ, с введением физиологического раствора в лучевую

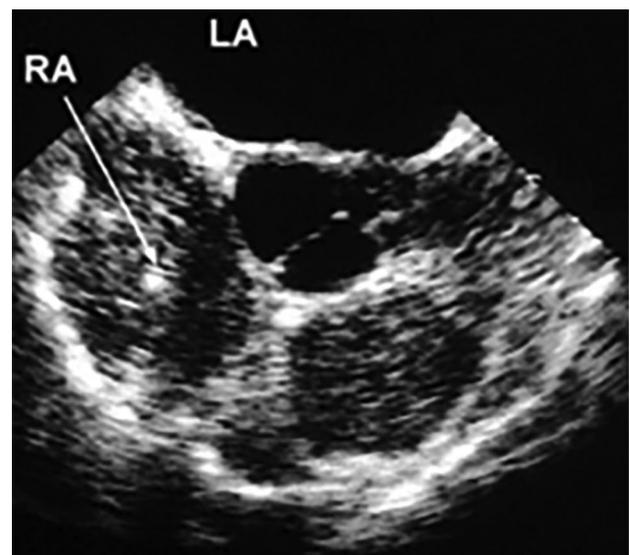


Рис. 2. Визуализация контрастного вещества в левых отделах сердца (объяснение в тексте).

вену регистрировались микропузырьки воздуха сначала в правых отделах сердца, затем в левых. Септальные дефекты не были обнаружены. Следовательно, данные ЭхоКГ подтвердили наличие внутрилегочных артериовенозных шунтов. Ангиопульмонография и зондирование полостей сердца с определением инвазивного давления и сатурации кислорода также не обнаружили септальных дефектов и артериовенозных шунтов на уровне крупных сосудов.

Таким образом, по результатам проведенных исследований был поставлен окончательный диагноз гепатопульмонального синдрома.

К сожалению, эффективных нехирургических способов лечения гепатопульмонального синдрома не существует. Рассматриваются различные методы медикаментозной терапии, направленные на снижение продукции оксида азота [18]. В настоящее время медикаментозная терапия, даже если она оказывается эффективной, остается лишь «мостиком» к трансплантации печени.

Основными лечебными мероприятиями при гепатопульмональном синдроме являются кислородотерапия и ортотопическая трансплантация печени. Несмотря на то что кислородотерапия у этих пациентов не в состоянии полностью устранить гипоксемию, в литературе описывается выраженный клинический эффект у части больных [19]. В настоящее время длительная кислородотерапия рекомендована всем пациентам с гепатопульмональным синдромом, несмотря на то что нет доказательств улучшения выживаемости больных на фоне данного метода лечения.

В отношении трансплантации печени при гепатопульмональном синдроме имеются противоречивые сведения. С одной стороны, по данным P. Lange и J. Stoller, у 85% таких больных трансплантация печени приводила к значительному улучшению или полному исчезновению гипоксемии [20].

Улучшение обычно наступало не сразу, иногда период восстановления газообмена составлял 1 год. С другой стороны, по данным M. Krowka и соавт., при гепатопульмональном синдроме госпитальная летальность среди реципиентов печени достаточно высока (16%). Авторы отмечали, что у умерших реципиентов показатели  $p_aO_2$  были значительно ниже (37 мм рт.ст.) по сравнению с выжившими реципиентами (55 мм рт.ст.) [21].

Таким образом, ортотопическая трансплантация печени может быть рекомендована больным с прогрессирующим, но не тяжелым гепатопульмональным синдромом [11]. Летальность больных даже после трансплантации печени остается высокой, годовая выживаемость в одном когортном исследовании составила 71% [22]. В настоящее время при рассмотрении показаний к трансплантации печени учитывается степень гипоксемии у больных с гепатопульмональным синдромом. Рабочая группа Европейского респираторного общества по гепатопульмональным сосудистым расстройствам рекомендует проводить трансплантацию печени больным с гепатопульмональным синдромом при  $p_aO_2 \geq 50$  и  $< 60$  мм рт.ст. и индивидуально рассматривать каждый случай, если  $p_aO_2 < 50$  мм рт.ст. [14].

В нашем случае пациенту была выполнена родственная трансплантация печени, что позволило купировать проявления гепатопульмонального синдрома.

Таким образом, гепатопульмональный синдром — тяжелое осложнение, сопровождающееся высокой летальностью и представляющее серьезную, до настоящего времени практически не решенную проблему. Очевидно, что лишь ранняя диагностика синдрома и своевременная коррекция нарушений гемодинамики позволят надеяться на успешное решение указанной проблемы.

(Конфликт интересов не представлен)

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Fluckiger M. Vorkommen von trommelschlägelförmigen finger-endphalengen ohne chronische veränderungen an der lungen oder am herzen. Wien Med Wschr 1884; 34: 1457.
2. Kennedy T.C., Knudson R.J. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodexia in cirrhosis. Chest 1997; 72: 305–309.
3. Stoller J.K., Lange P.A., Westveer M.K. et al. Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation — The Cleveland Clinic Experience. West J Med 1995; 163: 133–138.
4. Hopkins W.E., Waggoner A.D., Barzilay B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. Am J Cardiol 1992; 70: 516–519.
5. Dimand R.J., Heyman M.B., Bass N.M. et al. Hepatopulmonary syndrome: response to hepatic transplantation. Hepatology 1991; 141: 55.
6. Abrams G., Fallon M. The Hepatopulmonary syndrome. Clin Liver Dis 1997; 1: 185–200.
7. Binay K., Sen S., Biswas P.K. et al. Hepatopulmonary syndrome in inferior vena cava obstruction responding to cavoplasty. Gastroenterology 2000; 118: 192–196.
8. Gupta D., Vijaya D.R., Gupta R. et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. Am J Gastroenterol 2001; 96: 3395–3399.
9. Regev A., Yeshurun M., Rodriguez M. et al. Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis A. J Viral Hep 2001; 8: 83–86.
10. Teuber G., Teupe C., Dietrich C. et al. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. Eur J Intern Med 2002; 13: 311–318.
11. Hooper M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. Lancet 2004; 1: 363: 1461–1468.
12. Moller S., Krag A., Henriksen J.H., Bendisen F. Pathophysiological aspects of pulmonary complications of cirrhosis. Scand J Gastroenterol 2007; 42: 4: 419–427.
13. Ooi H., Colucci W.S., Givertz M.M. Endoteline mediates

- increased pulmonary vascular tone in patients with heart failure: demonstration by direct intrapulmonary infusion of sitaxentan. *Circulation* 2002; 24: 106: 13: 1618–1621.
14. *Rodriguez-Roisin R., Krowka M.J., Herve P., Fallon M.B.* ERS Task Force Pulmonary Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24: 5: 861–880.
  15. *Herve P., Le Pavec J., Sztrymf B. et al.* Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 1: 141–159.
  16. *Schenk P., Schoniger-Hekele M., Fuhrmann V. et al.* Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 4: 1042–1052.
  17. *Krowka M.J., Dickson E.R., Cortese D.A.* Hepatopulmonary syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515–521.
  18. *Gomez F., Barbera J., Roca J. et al.* Effects of nebulized NG-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2006; 43: 1084–1091.
  19. *Fukushima K.Y., Yatsunami H., Kinoshita A. et al.* Two cases of hepatopulmonary syndrome with improved liver function following long-term oxygen therapy. *J Gastroenterol* 2007; 42: 176–180.
  20. *Lange P.A., Stoller J.K.* Hepatopulmonary syndrome: effects of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996; 17: 115–123.
  21. *Krowka M.J., Mandell M.S., Ramsay M.A. et al.* Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 2004; 10: 174–182.
  22. *Arguedas M., Abrams G.A., Krowka M.J. et al.* Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; 37: 192–197.

Поступила 22.07.2016

Received on 2016.07.22

## Снижение минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией, нефролитиазом и нефрокальцинозом

С.В. Мальцев, Т.В. Михайлова, С.С. Винокурова

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, Россия

## Reduced bone mineral density in children with hypercalciuria, nephrolithiasis and nephrocalcinosis

C.V. Maltsev, T.V. Mikhailova, S.S. Vinokurova

Kazan state medical Academy, Kazan, Russia

Представлены результаты обследования 105 детей в возрасте 1–16 лет, у 22 из них диагностирован нефрокальциноз, у 11 — нефролитиаз на фоне гиперкальциурии, у 23 наблюдалась гиперкальциурия без образования конкрементов и кальцинатов в органах мочевой системы; 49 детей страдали хроническим обструктивно-дисметаболическим пиелонефритом. У детей с гиперкальциурией, нефролитиазом и нефрокальцинозом снижение минеральной плотности кости наблюдалось у 45% детей, при хроническом обструктивно-дисметаболическом пиелонефрите остеопения была выявлена у 51% больных. Снижение минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией повышало риск развития переломов. Переломы костей в анамнезе имели 1/3 детей с остеопенией, двух- и трехкратные переломы наблюдались в 3 раза чаще, чем у детей группы сравнения. Увеличение в сыворотке крови содержания костного изофермента щелочной фосфатазы и кислой фосфатазы отражало равную степень выраженности как процессов костной резорбции, так и костеобразования у детей с гиперкальциурией. У больных хроническим пиелонефритом с выраженной остеопенией наблюдалось усиление процессов костной резорбции по отношению к костеобразованию.

**Ключевые слова:** дети, гиперкальциурия, нефролитиаз, нефрокальциноз, пиелонефрит, снижение минеральной плотности кости.

**Для цитирования:** Мальцев С.В., Михайлова Т.В., Винокурова С.С. Снижение минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией, нефролитиазом и нефрокальцинозом. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 160–165. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–160–165

The article presents the results of an examination of 105 children aged 1 to 16 years, 22 of them are diagnosed with nephrocalcinosis, 11 stone in the urinary system amid hypercalciuria, 23 hypercalciuria was observed without the formation of concretions in the urinary system, 49 children with chronic pyelonephritis. In children with hypercalciuria, nephrolithiasis and nephrocalcinosis decreased bone mineral density was observed in 45% of cases, in children with chronic pyelonephritis osteopenia was found in half of the patients (51%). Reduced bone mineral density in children with hypercalciuria increased risk of fractures. In patients with osteopenia two-and three-multiples fractures were observed in 3 times more than the comparison group. Increase both of alkaline phosphatase and acidic phosphatase showed activation of bone metabolism, and proportionality of their activation determined state of bone mineral density. Patients with chronic pyelonephritis with severe osteopenia observed prepotency of processes of bone resorption relative to bone formation.

**Keywords:** children, hypercalciuria, nephrolithiasis, nephrocalcinosis, low bone mineral density.

**For citation:** Maltsev C.V., Mikhailova T.V., Vinokurova S.S. Reduced bone mineral density in children with hypercalciuria, nephrolithiasis and nephrocalcinosis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 160–165 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–160–165

В последние годы возрос интерес к проблеме снижения минеральной плотности костной ткани в связи с большой распространенностью и социальной значимостью этого патологического состояния. Данные литературы свидетельствуют о нередком развитии и прогрессировании костных изменений у больных с рецидивирующим нефролитиазом и гиперкальциурией еще до стадии почечной недостаточности [1–13]. Распространенность нефролитиаза у детей по России составляет (на 100 000 населения) около 19–20, тогда как у подростков — 80–82, а у взрослых 450–460 [7]. По результатам исследований поражение костного скелета в той

или иной степени наблюдалось более чем у половины пациентов с нефролитиазом (64%), в большей степени при фосфатно-кальциевом [11]. Выявлено снижение средней минеральной плотности костной ткани на 5–15% у больных мочекаменной болезнью с гиперкальциурией по сравнению с пациентами без гиперкальциурии. Причем потеря костной ткани увеличивалась, если пациенты находились на диете с ограничением кальция [12, 13].

Гиперкальциурия, гипероксалурия и гипоцитратурия считаются наиболее важными факторами риска мочекаменной болезни и нефрокальциноза. При мочекаменной болезни из всех нарушений состава мочи чаще всего отмечается гиперкальциурия — у 40–50% больных, при образовании кальциевых конкрементов — у 50–70%. Преобладание кальциевых камней подтверждено как отдельными наблюдениями, так и широкими клиническими испытаниями [7, 14, 15].

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Мальцев Станислав Викторович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Михайлова Татьяна Владимировна — к.м.н., доцент той же кафедры Винокурова Светлана Семеновна — лаборант той же кафедры 420012 Казань, ул. Бултерова, д. 36

Идиопатической (первичной) гиперкальциурией принято считать повышенную экскрецию кальция с мочой на фоне нормокальциемии при отсутствии видимых причин. Предполагается гетерогенность наследования и многофакторность развития идиопатической гиперкальциурии. В качестве этиологических и патогенетических факторов рассматриваются нарушения метаболизма витамина D, изменение чувствительности рецепторов к кальцитриолу [16], мутации гена кальциевого рецептора, приводящие к активации рецепторного белка [17], нарушение процессов реабсорбции кальция в канальцах почек [18, 19].

Пристальное внимание уделено изучению механизмов снижения минеральной плотности костной ткани при рецидивирующем нефролитиазе. Остеопения рассматривается как следствие идиопатической гиперкальциурии и недостаточного потребления кальция с пищей. Установлена ассоциация полиморфизма rs219780 гена почечного белка плотных контактов клаудина-14 (*CLDN14*) с развитием мочекаменной болезни и снижением минеральной плотности костной ткани в области позвоночника и бедра, что повышало риск развития переломов [18]. Уменьшение минеральной плотности костной ткани являлось следствием активизации процессов костной резорбции, опосредованных повышением уровня паратиреоидного гормона. Авторы подчеркивают роль низкокальциевой диеты в генезе потери костной массы вследствие отрицательного кальциевого баланса [12, 13, 18]. Следует иметь в виду, что на экскрецию кальция влияет не только его потребление, но и потребление других нутриентов, таких как животный белок, натрий, оксалаты и калий. Высокое потребление белка животного происхождения вызывает гиперурикозурию вследствие перегрузки пуринами, гипероксалурию вследствие повышения синтеза оксалатов. Умеренное острое ограничение белка снижает содержание в моче оксалата, фосфата, гидроксипролина, кальция и мочевой кислоты и повышает экскрецию цитрата. Многими исследователями показано, что высокое потребление в пищу натрия хлорида приводит к повышению экскреции кальция с мочой, увеличение натрия в пище на каждые 100 ммоль повышает экскрецию кальция с мочой на 25 мг [14, 15].

Поиск терапевтических подходов к лечению гиперкальциурии показал эффективность тиазидных диуретиков в снижении содержания кальция в моче. Проведенные исследования продемонстрировали снижение частоты рецидивов нефролитиаза и увеличение минеральной плотности кости на фоне применения комбинированной терапии тиазидами и цитратом калия [14, 15, 20]. Научные исследования последних лет, проведенные у взрослых пациентов, подтвердили эффективность терапии бисфосфонатами, а также комбинированной терапии бисфосфонатами и тиазидами в виде снижения почечной экскреции кальция и увеличения минеральной плотности

костной ткани у пациентов с нефролитиазом и остеопорозом [20, 21].

Таким образом, проблема поражения костной системы у больных с нефролитиазом представляется недостаточно изученной. В частности, неясными остаются механизмы, лежащие в основе нарушения минерализации кости при мочекаменной болезни, недостаточно разработаны вопросы медикаментозного лечения пациентов, страдающих метаболическими поражениями костного скелета на фоне нефролитиаза, а также вопросы метафилактики камнеобразования с позиции влияния на костный метаболизм.

Цель настоящего исследования: определение частоты и факторов риска снижения минеральной плотности кости у детей с нефролитиазом и нефрокальцинозом на фоне гиперкальциурии у детей с хроническим обструктивно-дисметаболическим пиелонефритом; изучение влияния характера и выраженности обменных нарушений, хронического воспалительного процесса в почках на минерализацию костной ткани и костный метаболизм для своевременной профилактики и лечения остеопении и метафилактики камнеобразования.

#### Характеристика детей и методы исследования

Проведено комплексное клинично-лабораторное и инструментальное обследование 105 (46 мальчиков и 59 девочек) детей в возрасте от 1 года до 16 лет. У 22 детей диагностирован нефрокальциноз, у 11 — нефролитиаз на фоне гиперкальциурии, у 23 наблюдалась гиперкальциурия без образования конкрементов и кальцинатов в органах мочевой системы; девочек в этой группе было 25 (44,6%), мальчиков 31 (55,4%). У 49 детей — 34 (69%) девочек и 15 (31%) мальчиков — диагностирован хронический обструктивно-дисметаболический пиелонефрит. Из основной группы исключались пациенты с вторичной гиперкальциурией, наследственными заболеваниями обмена веществ и наследственными тубулопатиями. Больные обследованы в доазотемическую стадию снижения функций почек.

Комплексное обследование включало анализ жалоб, анамнеза, объективный осмотр с измерением антропометрических показателей и оценкой гармоничности физического развития, определение симптомов соединительнотканной дисплазии, костной патологии, тесты на гипермобильность суставов. С целью более детального изучения белково-энергетического статуса у детей была проведена оценка индекса массы тела, кожно-жировой складки, окружностей плеча, бедра, жировой масса тела, тощей массы тела. Для выявления факторов риска развития остеопении проводилось анкетирование пациентов. Изучение суточного потребления кальция с продуктами питания проводилось по данным анкетно-опросного метода и таблицам химического состава пищевых продуктов [22, 23].

Для исследования минеральной плотности кости нами был использован метод количественной ультразвуковой сонометрии прибором Omnisense-7000 в двух точках — лучевой и большеберцовой кости и метод рентгеновской денситометрии (DEXA) прибором DTX-200, зона исследования — дистальный отдел предплечья. Приборы имеют педиатрическую программу и по техническим характеристикам подходят для исследования у детей различных возрастных групп. Минеральная плотность кости оценивалась несколькими абсолютными и относительными показателями: BMC (Bone mineral content) — содержание минерала кости (в г), BMD (Bone mineral density) — содержание минерала на 1 см<sup>2</sup> костной ткани (г/см<sup>2</sup>). Содержание минерала кости оценивали по Z-критерию (Z-score) в величинах стандартного отклонения (SD) от возрастной нормы: нормальная минеральная плотность кости при Z-score более -1 SD; снижение (остеопения) — при Z-score менее -1 SD, выраженная остеопения — при снижении Z-score менее -2,5 SD.

Уровень костного метаболизма оценивался по активности маркеров костеобразования и костной резорбции крови: общей щелочной фосфатазы и костного изофермента щелочной фосфатазы, тартратрезистентной кислой фосфатазы (ТРКФ), содержанию кальция, фосфатов в крови, суточной экскреции кальция и фосфатов с мочой.

С целью исключения вторичной гиперкальциурии определялся уровень паратгормона в крови, кислотно-щелочное состояние крови. Характер дисметаболических нарушений уточнялся по характеру кристаллурии, почечному клиренсу и экскреции кальция, фосфатов, калия, натрия, суточной экскреции оксалатов и мочевой кислоты, аммиака, титруемой кислотности мочи, уровню урикемии. Парциальные функции почек оценивались по величине клубочковой фильтрации, суточной экскреции кальция, фосфатов, аминокислот, аммиака, пробе Зимницкого. Определение биохимических параметров осуществляли на биохимическом анализаторе Beckman Coulter Synchron CX 5 PRO.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программного обеспечения MS Excel 2010.

## Результаты и обсуждение

На основании данных анамнеза и клинического обследования выделены основные факторы риска, способствующие формированию нефролитиаза и нефрокальциноза у детей с гиперкальциурией:

1. Наследственная отягощенность по обменным заболеваниям: уролитиазу — у 18 (54,5%) детей, желчнокаменной болезни — у 9 (27,3%), заболеваниям щитовидной железы — у 9 (27,3%), сахарному диабету — у 9 (27,3%).
2. Патология перинатального периода: гестоз — у 18

(54,5%), угроза прерывания — у 12 (36,4%), анемия во время беременности — у 15 (45,5%), синдром дыхательных расстройств у новорожденного — у 12 (36,4%).

3. Искусственное вскармливание — у 21 (63,6%) ребенка с ранним введением в рацион неадаптированных молочных продуктов — у 12 (36,4%).
4. Заболевания желудочно-кишечного тракта — у 30 (90,9%).
5. Синдром недифференцированной соединительнотканной дисплазии. Повышенный уровень (более 6) стигм дизэмбриогенеза — у 33 (100%).
6. Дефицит массы тела I–II степени — у 13 (39,4%).

Средний уровень экскреции ( $p < 0,001$ ), клиренса ( $p < 0,01$ ) и экскретируемой фракции ( $p < 0,05$ ) кальция был достоверно выше у детей с гиперкальциурией по сравнению с контрольной группой, при нормальной концентрации кальция в крови (см. рисунок).

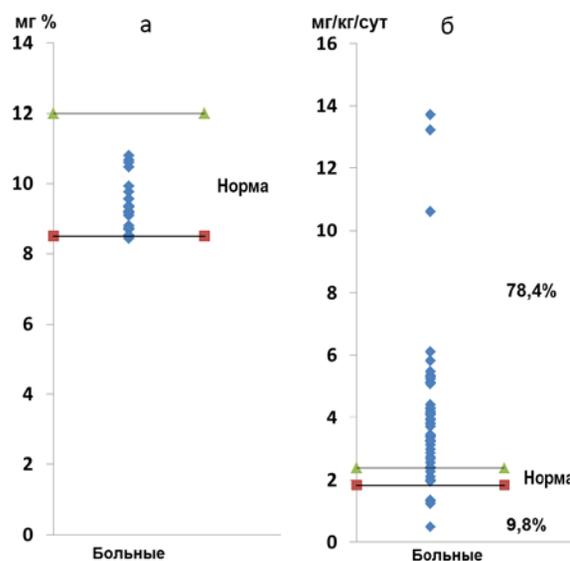


Рисунок. Распределение пациентов с гиперкальциурией в зависимости от концентрации кальция в сыворотке крови (а) и моче (б).

При исследовании минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией, нефролитиазом и нефрокальцинозом остеопения наблюдалась у 25 (45%) детей: у 16 (52%) мальчиков и 9 (36%) девочек, причем у 9 (16%) пациентов она была выраженной (табл. 1). В группе пациентов с хроническим обструктивно-дисметаболическим пиелонефритом снижение минеральной плотности кости обнаружено у 25 (51%): детей, у 17 (50%) девочек и 8 (53,3%) мальчиков. Снижение BMC до значений менее -2,5 SD отмечено у 9 (18,4%) пациентов (см. табл. 1). Остеопения выявлялась в 2 раза чаще у детей с давностью заболевания больше 5 лет с частотой рецидивов более 2 раз в год — у 33 (67%) и 15 (31%) детей соответственно; у 13 (26,5%) больных наблюдались нарушения функций почек по тубулярному типу.

Все обследованные были разделены нами на три

Таблица 1. Минеральная плотность кости у детей с гиперкальциурией, нефролитиазом/нефрокальцинозом и хроническим пиелонефритом, абс. (%)

Нозологические формы	Пол	BMC	
		Z-score от -1 до -2,5 SD	Z-score менее -2,5 SD
Гиперкальциурия, нефролитиаз/нефрокальциноз	Мальчики	9 (29)	7 (22,6)
	Девочки	7 (28)	2 (8)
Хронический обструктивно-дисметаболический пиелонефрит	Мальчики	5 (33,3)	3 (20)
	Девочки	11 (32,4)	6 (17,6)

группы в зависимости от значения показателей минеральной плотности кости. В 1-ю группу были включены дети с остеопенией по Z-критерию от -1 до -2,5 SD, во 2-ю группу — пациенты с выраженной остеопенией по Z-критерию менее -2,5 SD; в группу сравнения отнесены дети без остеопении (Z-критерий более -1).

Наиболее негативными последствиями дефицита минеральной плотности кости являются переломы. Переломы костей в анамнезе имели 6 (33,3%) детей с выраженной остеопенией, 10 (31,3%) — с умеренной остеопенией и 13 (24%) — без остеопении. Однако у пациентов с остеопенией двух- и трехкратные переломы наблюдались в 4 раза чаще, чем у детей группы сравнения, — у 10 (20%) и 3 (5,4%) соответственно.

Средние показатели физического развития детей, имеющих остеопению, были значительно снижены по сравнению с больными без остеопенического синдрома. Дефицит массы тела и гипосомия наблюдались у 7 (28%) детей с хроническим обструктивно-дисметаболическим пиелонефритом и остеопенией, а у больных без остеопении — у 2 (8%) и 4 (16%) соответственно. При гиперкальциурии, нефролитиазе и нефрокальцинозе дисгармоничное развитие у детей встречалось реже, чем при хроническом пиелонефрите, однако также чаще дефицит массы тела и гипосомия отмечались у детей с остеопенией — у 9 (36%) и 7 (28%) в сравнении с детьми без остеопении у 4 (12%) и 1 (3%) соответственно. Установлены достоверные ( $p < 0,05$ ) положительные связи между содержанием минерала кости и параметрами физического развития: BMC и ростом ( $r = +0,29$ ), BMC и массой ( $r = +0,42$ ). Снижение показателей физического развития у детей с гиперкальциурией может быть обусловлено соблюдением диеты, с ограничением употребления продуктов, содержащих большое количество белка и кальция. Дефицит потребления кальция в рационе питания больных с гиперкальциурией, имеющих снижение минеральной плотности кости, являлся важным фактором риска развития остеопенического состояния (табл. 2).

Отягощенный перинатальный анамнез (токсикоз, гестоз, угроза прерывания во время беременности, недоношенность, вирусные и бактериальные инфекции, анемия, синдром дыхательных расстройств у новорожденного и др.) имели 22 (68%) ребенка

1-й группе, 14 (78%) — во 2-й группе и 32 (58%) — в группе сравнения. Больные с остеопенией имели достоверно более низкую массу тела при рождении ( $2950 \pm 176,27$  г) по сравнению с детьми с нормальной плотностью кости ( $3374 \pm 107,69$  г;  $p < 0,05$ ).

Продолжительность грудного вскармливания оказывала влияние на формирование костного матрикса. Установлено, что продолжительность грудного вскармливания у детей 1-й ( $4,85 \pm 1,4$  мес) и 2-й ( $4,7 \pm 1,4$  мес) групп была достоверно ( $p < 0,05$ ) меньше по сравнению с детьми из группы сравнения ( $9,3 \pm 1,4$  мес).

Все это свидетельствует о том, что неблагоприятные факторы, такие как отягощенный перинатальный анамнез, малая масса при рождении, ранний перевод на искусственное вскармливание, дефицит потребления кальция с пищей воздействовали начиная с перинатального периода и в дальнейшем способствовали нарушению минерализации костной ткани у детей с обменными нефропатиями.

При внешнем осмотре и инструментальном обследовании у большинства детей основной группы диагностирован синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани, который проявлялся увеличением числа внешних малых аномалий развития. У больных, имеющих сниженную минеральную плотность кости, выявлен более высокий уровень стигматизации ( $5,26 \pm 0,88$ ) по сравнению с детьми без остеопении ( $9,10 \pm 0,94$ ;  $p < 0,05$ ). Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани у больных 2-й группы выявлялся в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения, — у 12 (67%) и 25 (45%) детей соответственно, в 1-й группе — у 16 (50%) детей.

У детей, имеющих снижение минеральной плотности кости, содержание кальция и фосфатов в крови и моче существенно не отличалось от такового в группе сравнения. У больных с остеопенией обнаружено повышенное содержание в крови биохимических маркеров усиленного метаболизма костной ткани — щелочной фосфатазы и ее костного изофермента, а также ТРКФ. У детей с гиперкальциурией при выраженной остеопении маркеры ремоделирования кости имели самые высокие значения (см. табл. 2). У больных хроническим пиелонефритом с остеопенией уровень щелочной фосфатазы и ее костного изофермента

Таблица 2. Показатели минеральной плотности кости и метаболических процессов у детей с гиперкальциурией, нефролитиазом/нефрокальцинозом и хроническим пиелонефритом, имеющих остеопению различной степени, и группы сравнения

Показатель	Гиперкальциурия, нефролитиаз/нефрокальциноз			Хронический обструктивно-дисметаболический пиелонефрит		
	группа сравнения (n=31)	1-я группа: ВМС Z-score от -1 до -2,5 SD (n=16)	2-я группа: ВМС Z-score менее -2,5 SD (n=9)	группа сравнения (n=24)	1-я группа: ВМС Z-score от -1 до -2,5 SD (n=16)	2-я группа: ВМС Z-score менее -2,5 SD (n=9)
Суточное потребление кальция, мг	759,09±91,90	670,00±181,38	500,00±100,0	668,18±80,7	683,33±224,23	450,00±160,73
Кальций крови, мг%	9,9±0,04	10,1±0,08	9,38±0,14*	9,8±0,08	9,9±0,16	9,95±0,16
Кальций мочи, мг/кг в сутки	3,86±0,2	4,0±0,23	4,05±0,35	2,5±0,25	2,6±0,15	2,68±0,18
Фосфаты крови, мг%	3,75±0,09	3,7±0,21	4,08±0,3	4,27±0,25	4,5±0,3	4,3±0,4
Фосфаты мочи, мг/кг в сутки	9,2±0,62	14,1±2,2	9,51±0,7	7,7±0,9	6,3±0,7	10,9±2,2
ЩФ, ЕД/л	241,41±21,5	266,47±39,7	305,85±33,9	134,92±12,3	360,03±35,0*	275,50±55,8*
Костный изофермент ЩФ, ЕД/л	85,37±9,85	80,11±12,54	108,89±12,2	32,70±6,32	131,05±6,55*	89,25±23,28*
ТРКФ, ЕД/л	3,48±1,10	4,31±1,28	5,66±1,38	0,45±0,51	0,5±0,12	0,646±0,12
Мочевая кислота мочи, ммоль в сутки	3,3±0,5	4,0±0,9	2,69±0,24	3,18±0,38	4,13±1,64	3,1±1,2
Оксалаты мочи, мкмоль/сут	217,8±21,0	220,2±24,0	223,1 36,5	204,4±17,2	226,9±36,9	200,1±16,4
Аминоазот мочи, ммоль/кг в сутки	0,19±0,008	0,26±0,007	0,264±0,012*	0,19±0,008	0,23±0,007	0,32±0,084
Аммиак мочи, ммоль/кг в сутки	0,75±0,02	0,86±0,035	1,2±0,1*	0,45±0,06	0,56±0,06	0,93±0,27

Примечание. \* $p < 0,05$  между 1-й и 2-й группами и группой сравнения. ЩФ — щелочная фосфатаза.

был достоверно выше по сравнению с группой сравнения, однако при выраженной остеопении показатели имели тенденцию к снижению. Можно предположить, что хронический воспалительный процесс на фоне пиелонефрита способствовал нарушению соотношения процессов костного ремоделирования с усилением костной резорбции у детей с выраженной остеопенией. Более высокая суточная экскреция аминокислот и аммиака с мочой могла также свидетельствовать о большей выраженности катаболической направленности обменных процессов у детей с остеопенией.

### Выводы

1. У детей с гиперкальциурией, нефролитиазом и нефрокальцинозом снижение минеральной плотности кости наблюдалось в 45% случаях, при хроническом обструктивно-дисметаболическом пиелонефрите остеопения была выявлена у половины больных. Давность заболевания, частота рецидивов у детей с хроническим пиелонефритом оказывали влияние на развитие остеопенического состояния.

2. У детей с гиперкальциурией повышение экскреции кальция с мочой было обусловлено увеличением его экскретируемой фракции, т.е. снижением реабсорбции в канальцах. При этом содержание кальция в крови находилось в пределах нормальных значений.

3. Снижение минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией повышало риск развития переломов. Переломы костей в анамнезе имели 1/3 детей с остеопенией, двух- и трехкратные переломы наблюдались в 3 раза чаще, чем у детей группы сравнения.

4. Отягощенный перинатальный анамнез, малая масса при рождении, ранний перевод на искусственное вскармливание, дефицит потребления кальция с пищей являлись факторами риска развития остеопении у больных с гиперкальциурией. У детей со снижением минеральной плотности кости значительно чаще по сравнению с больными без остеопении наблюдалось дисгармоничное физическое развитие в виде отставания в росте и дефицита массы тела, а также высокий уровень стигматизации.

5. Увеличение в сыворотке крови содержания костного изофермента щелочной фосфатазы и кислой фосфатазы отражало равную степень выраженности процессов как костной резорбции, так и костеобразования у детей с гиперкальциурией. У больных хроническим пиелонефритом с выраженной остеопенией наблюдалось усиление процессов костной резорбции по отношению к костеобразованию.

6. Больным с гиперкальциурией, нефролитиазом и нефрокальцинозом на фоне гиперкальциурии, хроническим обструктивно-дисметаболическим пиелонефритом необходимо определение минеральной плотности кости и биохимических маркеров костного ремоделирования с целью выявления нарушений минерализации костной ткани для своевременной коррекции остеопенических состояний.

(Конфликт интересов не представлен)

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Arrabal-Polo M.A., Arrabal-Martin M., de Haro-Munoz T. et al. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis. *BJU Int* 2011; 108: 12: 1903–1908.
2. Arrabal-Polo M.A., Arrabal-Martin M., Arias-Santiago S. et al. Metabolic-mineral study in patients with renal calcium lithiasis, severe lithogenic activity and loss of bone mineral density. *Singapore Med J* 2012; 53: 12: 808–813.
3. Aruga S., Honma Y. Renal calcium excretion and urolithiasis. *Clin Calcium* 2011; 21: 10: 1465–1472.
4. Bijelic R., Milicevic S., Balaban J. Incidence of osteoporosis in patients with urolithiasis. *Med Arch* 2014; 68: 5: 335–338.
5. Bone mineral density status in urolithiasis patients with vitamin D inadequacy followed at a tertiary stone centre. *Canad Urol Ass J* 2014; 8: 10: 323–328.
6. Celik A., Davutoglu V., Sakip Erturhan K. et al. Relationship between renal stone formation, mitral annular calcification and bone resorption markers. *Ann Saudi Med* 2010; 30: 8: 301–305.
7. Длин В.В., Османов И.М., Новиков П.В. и др. Дисметаболическая нефропатия, мочекаменная болезнь и нефрокальциноз у детей. М: Оверлей, 2005; 232. (Dlin V.V., Osmanov I.M., Novikov P.V. et al. Dysmetabolic nephropathy, urolithiasis and nephrocalcinosis in children. М: Overlej, 2005; 232. (in Russ))
8. Ryan L.E., Ing S.W. Idiopathic hypercalciuria and bone health. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10: 4: 286–295.
9. Sakhae D.K., Maalouf N.M., Kumar R. et al. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int* 2011; 79: 2: 393–403.
10. Schwaderer A.L., Cronin R., Mahan J.D. et al. Low bone density in children with hypercalciuria and/or nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 12: 2209–2214.
11. Яровой С.К., Максудов Р.Р. Нефролитиаз и метаболические остеопатии на фоне соматических заболеваний. Экспер и клин урол 2015; 1: 108–114. (Jarovoj S.K., Maksudov P.P. Nephrolithiasis and metabolic osteopathy at various systemic diseases. *Jeksper i klin urol* 2015; 1: 108–114. (in Russ))
12. Moreira Guimarães Penido M.G., de Sousa Tavares M., Campos Linhares M. et al. Longitudinal study of bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1: 123–130.
13. Zerwekh J.E. Bone disease and hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 3: 395–401.
14. Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis. *Eur Urol* 2010; 9: 802–806.
15. Romero V., Akpinar H., Assimos D.G. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors. *RevUrol* 2010; 12: 2–3: 86–96.
16. Gunes S., Bilen C.Y., Kara N. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with urolithiasis. *Urol Res* 2006; 34: 47–52.
17. Dimke H., Desai P., Borovac J. et al. Activation of the Ca (2+) — sensing receptor increases renal claudin-14 expression and urinary Ca (2+) excretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304: 6: F761–769.
18. Thorleifsson G., Holm H., Edvardsson V. et al. Sequence variants in the CLDN14 gene associate with kidney stones and bone mineral density. *Nature Genet* 2009; 41: 926–930.
19. Muller D., Kausalya P.J., Bockenhauer D. et al. Unusual clinical presentation and possible rescue of a novel claudin-16 mutation. *J Clin Endocr Metab* 2006; 91: 3076–3079.
20. Arrabal-Polo M.A., Arias-Santiago S., de Haro-Munoz T. Effects of aminobisphosphonates and thiazides in patients with osteopenia/osteoporosis, hypercalciuria, and recurring renal calcium lithiasis. *Urology* 2013; 81: 731–737.
21. Bianchi G., Giusti A., Pioli G. Bisphosphonates in the management of idiopathic hypercalciuria associated with osteoporosis: a new trick from an old drug. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2010; 2: 1: 29–35.
22. Смолянский Б.Л. Руководство по лечебному питанию. Л: Медицина 1981; 280. (Smoljanskij B.L. For clinical nutrition guide. L: Meditsina 1981; 280. (in Russ))
23. Покровский А.А., Самсонов М.А. Справочник по диетологии I. М: Медицина 1981; 701. (Pokrovskij A.A., Samsonov M.A. Handbook of Nutrition I. Moscow: Meditsina 1981; 280. (in Russ))

Поступила 22.07.2016  
Received on 2016.07.22

## Становление функций почек у детей, родившихся преждевременно

А.И. Сафина<sup>1</sup>, Г.А. Абдуллина<sup>2</sup>, М.А. Даминова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Городская детская больница №1», Казань, Россия

### Formation renal function in children born prematurely

A.I. Safina<sup>1</sup>, G.A. Abdullina<sup>2</sup>, M.A. Daminova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy; <sup>2</sup>City Children's Hospital №1, Kazan, Russia

**Цель работы:** анализ современных данных по проблеме становления функций почек у детей, рожденных недоношенными. Проведен обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов, изучены данные рандомизированных клинических и эпидемиологических исследований. **Результаты.** Мероприятия интенсивной терапии, которые включают в себя искусственную вентиляцию легких, инфузионную терапию, парентеральное питание, внутривенное введение лекарственных средств, приводят к повышенной нагрузке на незрелые почки недоношенного ребенка в неонатальном периоде. Особым фактором риска служит еще несовершенная клубочковая и канальцевая функции, большая капиллярная поверхность почек, высокий почечный кровоток, несовершенная регуляция кислотно-щелочного состояния и способность к концентрированию, которые под влиянием внешних нагрузок становятся несостоятельными. При воздействии повреждающих факторов на почки с дефицитом нефронов увеличивается риск дальнейшего снижения функции почек. Предполагается, что дефицит нефронов без дополнительных негативных факторов не приводит к хроническим заболеваниям в будущем. **Заключение.** Анализируя проведенные исследования по становлению функций почек у детей, рожденных недоношенными, можно предполагать, что дети с гестационным возрастом менее 32 нед и с массой тела менее 1500 г при рождении, которые подвергаются воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды на развивающиеся почки в перинатальном и неонатальном периодах, находятся в зоне риска развития хронической болезни почек в дальнейшей жизни.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, преждевременные роды, хроническая болезнь почек.

**Для цитирования:** Сафина А.И., Абдуллина Г.А., Даминова М.А. Становление функций почек у детей, родившихся преждевременно. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61: 5: 166–173. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–166–173

A premature baby needing resuscitation after birth, is exposed to damaging factors affecting the entire body, including the kidneys. **Aim** — analysis of current data on the issue of the formation of kidney function in children born prematurely. **Materials and methods.** The review publications domestic and foreign authors studied data from randomized clinical and epidemiological studies. **Results and discussion.** Events intensive care, which include mechanical ventilation, infusion therapy, parenteral nutrition, intravenous drugs, lead to an increased load on the immature kidney premature baby in the neonatal period. A special risk factor for preterm is still imperfect glomerular and tubular function, renal large capillary surface, high renal blood flow, inadequate regulation of acid-base balance and the ability to concentrate, are under the influence of external loads become insolvent. Under the influence of damaging factors on the kidney nephron deficit increases the risk of further decline in kidney function. It is assumed that no additional nephrons deficit is not negative factors leads to chronic diseases in the future. **Conclusion.** Analyzing conducted research on the formation of kidney function in children born prematurely, it can be assumed that children with a gestational age less than 32 weeks and weighing less than 1500 grams at birth, who are exposed to adverse environmental factors on the developing buds in the perinatal and neonatal periods. They are in the zone of risk of chronic disease of the kidneys in later life.

**Keywords:** premature babies, premature birth, chronic kidney disease.

**For citation:** Safina A.I., Abdullina G.A., Daminova M.A. Formation renal function in children born prematurely. *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2016; 61: 5: 166–173 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–166–173

**В** связи с широким внедрением новых репродуктивных технологий, увеличением количества многоплодных родов, расширением показаний для преждевременного родоразрешения за последние годы в развитых странах отмечается нарастание частоты преждевременных родов, которая составляет от 4,5 до 16% и не имеет тенденций к снижению [1].

В России, по данным ВОЗ, в 2010 г. частота преждевременных родов — 7% [2]. Преждевременными принято считать роды, произошедшие в срок 22–37 нед гестации [1]. Недоношенные дети занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности перинатального периода. Ежегодно в мире рождаются 15 млн недоношенных детей [3]. В России рождаемость детей ранее 37 нед гестационного возраста составляет 6–12%, из них на долю детей с очень низкой массой тела (1000–1499 г) и экстремально низкой массой тела (500–999 г) при рождении приходится 1–1,8 и 0,3–0,5% соответственно [3]. Несмотря на небольшой уровень рождаемости детей с массой тела менее 1500 г, данная категория недоношенных составляет основную часть среди умерших в неонатальном периоде детей — 50–70% [4].

© Коллектив авторов, 2016

**Адрес для корреспонденции:** Сафина Асия Ильдусовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии

Даминова Мария Анатольевна — к.м.н., асс. той же кафедры

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Абдуллина Гулия Анасовна — врач-нефролог педиатрического отделения

№ 1 Городской детской больницы № 1

420012 Казань, ул. Декабристов, д. 125а

Научно-технический прогресс и интенсивное развитие высоких технологий способствовали улучшению первичной реанимационной помощи, достижениям в области интенсивной терапии и совершенствовании технологий выхаживания, что позволило перейти к новым критериям живорожденности. Таким образом, если ранее регистрации в органах ЗАГС подлежали все дети с массой при рождении 1000 г и более и дети с массой при рождении 500–999 г, прожившие более 7 сут, то с 1 января 2012 г. наша страна перешла к новым критериям живорождения: масса при рождении более 500 г и длина тела более 25 см при сроке гестации более 22 нед при наличии признаков живорожденности [4]. Следовательно, реанимационная помощь всем этим младенцам должна оказываться в полном объеме с первых дней жизни.

С 2013 г. в связи с внедрением новых технологий выхаживания наметилась тенденция снижения младенческой смертности и повышения уровня выживаемости детей с гестационным возрастом 22–24 нед. Среди выживших новорожденных отмечается высокая вероятность инвалидизации в будущем — недоношенные дети с гестационным сроком менее 32 нед при рождении имеют значительный риск развития осложнений как ранних, так и отсроченных, тяжелых соматических и неврологических заболеваний [5].

Недоношенный ребенок, нуждающийся в реанимационных мероприятиях после рождения, подвергается воздействию повреждающих факторов, влияющих на весь организм, в том числе на почки. Мероприятия интенсивной терапии, которые включают в себя искусственную вентиляцию легких, инфузионную терапию, парентеральное питание, внутривенное введение лекарственных средств, приводят к повышенной нагрузке на незрелые почки недоношенного ребенка в неонатальном периоде. Особым фактором риска у недоношенных служит еще несовершенная клубочковая и канальцевая функция, большая капиллярная поверхность почек, высокий почечный кровоток, несовершенная регуляция кислотно-щелочного состояния и способности к концентрированию, которые под влиянием внешних нагрузок становятся несостоятельными [6].

Как известно, почки человека развиваются из гребня мезодермальной ткани, который находится вдоль задней стенки брюшной полости по обе стороны от примитивной аорты. В течение эмбрионального развития формируются три разные пары органов мочевой системы. Пронефрос (предпочка) и мезонефрос (первичная почка), которые не функционируют или ограниченно функционируют, развиваются в течение первых 5 нед беременности, затем регрессируют в процессе развития. Постоянное развитие почек (окончательной почки, или метанефроса) начинается примерно на 5–7-й неделе гестации. Метанефрос состоит из двух компонентов: эпителия зачатка мочеточника и метанефрогенной мезенхимы.

Проксимальный конец зачатка мочеточника под влиянием метанефрогенной ткани расширяется и превращается в зачаток почечной лоханки, чашек, собирательных трубочек. Образующиеся ветви вызывают конденсацию мезенхимы вблизи своих верхушек, где на 9-й неделе беременности начинается формирование нефронов, которое достигает максимума на 32-й неделе. Около 60% нефронов развивается в течение III триместра беременности до 36 нед гестации. У человека формирование нефронов завершается еще до рождения. Следовательно, любой дефицит нефронов после рождения не может быть компенсирован путем усиленного нефрогенеза и имеющийся дефицит нефронов будет сохраняться на протяжении всей жизни [7].

Количество функционирующих нефронов в почках играет важную роль в способности длительного функционирования этого органа — общее количество составляет от 300 000 до 1 000 000 (в среднем 600 000). Почки с меньшим количеством нефронов при рождении имеют низкий функциональный резерв и становятся более восприимчивыми к последующим повреждениям [7]. Исследование М. Hughson и соавт. показало, что с каждым килограммом массы при рождении количество нефронов в почках увеличивается на 250 000. Таким образом, низкие масса и гестационный возраст при рождении являются сильнейшими клиническими коррелятами снижения количества нефронов [8].

В клинических исследованиях для оценки оснащенности почек нефронами используют размер почек, определяемый и методами ультразвуковой диагностики, либо магнитно-резонансной томографии. В ряде исследований показано уменьшение длины и объема почек у детей, рожденных преждевременно [9, 10]. С одной стороны, ультразвуковое измерение размера почек является хорошим показателем количества нефронов. С другой стороны, необходимо учитывать возможное увеличение размеров почек за счет компенсаторной гипертрофии клубочков и канальцев в связи с возрастанием функциональных потребностей после рождения, что приводит к повышению интерстициальной массы почек. Следовательно, определение размеров почек для оценки оснащенности нефронами недостаточно [11]. Наиболее информативным методом для подсчета количества нефронов является аутопсия почек, которая дает более полное понимание структуры почек и количества клубочковых поколений, образованных в почках. R. Douglas-Denton и соавт. на основе патологоанатомического изучения общего количества нефронов у четырех расовых групп (24 белых и австралийских аборигенов Северной территории Австралии, 84 белых и 105 афроамериканцев из Джексона, штат Миссисипи) установили взаимосвязь между количеством нефронов и массой тела при рождении, возрастом, клубочковым объемом. По данному исследованию

предполагается, что на каждый килограмм массы тела дополнительно количество нефронов возрастает на 200 700 [12]. В другой работе почки умерших 56 афроамериканцев и представителей белой расы были исследованы стереологическим методом [8]. Установлена связь количества нефронов с массой тела при рождении и обратно пропорциональная — с клубочковым объемом. Выявленная гломеруломегалия является маркером повышенного риска прогрессирования почечных заболеваний [13].

Так как нефрогенез продолжается до 36 нед беременности, вероятно, что недоношенные новорожденные с гестационным возрастом менее 32 нед имеют дефицит нефронов при рождении. Однако есть данные, свидетельствующие о том, что у недоношенных детей со сроком гестации менее 32 нед формирование нефронов продолжается и в постнатальном периоде. М. Rodriguez и соавт. провели патологоанатомическое (аутопсия) исследование недоношенных детей (гестационный возраст менее 28 нед) с экстремально низкой массой тела при рождении, которое показало заметное снижение количества радиальных клубочков по сравнению с доношенными детьми. Формирование клубочков продолжалось до 40 дней после рождения, однако их количество не достигло уровня у доношенных детей. Исследование показало, что количество нефронов сильно коррелирует с гестационным возрастом. Таким образом, активное формирование клубочков продолжается даже после рождения в течение короткого периода, однако это не компенсирует выраженный дефицит нефронов при рождении. Как следствие, неполный нефрогенез, характерный для всех недоношенных детей с крайне низкой массой тела при рождении, приводит к стойкой олигонефронии, которая является основным фактором риска развития хронической болезни почек в дальнейшей жизни [14].

М. Sutherland и соавт. провели изучение почек, полученных при вскрытии 28 недоношенных и 32 доношенных мертворожденных; в группу недоношенных также вошли 6 детей, которые имели задержку внутриутробного развития. Необходимо отметить, что сравнение развития почек у преждевременно рожденных младенцев и младенцев с задержкой внутриутробного развития не выявило существенных различий. Обнаружен ускоренный нефрогенез в группе недоношенных, о чем свидетельствует увеличение числа клубочковых поколений и уменьшение ширины нефрогенной зоны (предполагается раннее прекращение нефрогенеза после рождения) по сравнению с доношенными. Кроме того, средняя площадь поперечного сечения почечного тельца была значительно больше у недоношенных младенцев. Особую обеспокоенность вызывает то, что в структуре нефронов у недоношенных детей более 13,7% клубочков являлись аномальными по сравнению с доношенными из группы контроля. Эти клубочки

были обнаружены в расширенном боуменовском пространстве и сморщенном клубочковом пучке [15]. Факторы, связанные с развитием аномальных клубочков, пока неизвестны, и это важное направление в будущих исследованиях. У рожденных с низкой массой экспериментальных крыс, которых внутриутробно подвергали низкобелковой диете, нефрогенез был замедленным (отставал) с высоким процентом незрелых нефронов, что связано с нарушениями в базальной мембране клубочков и структуре подоцитов. Авторы исследования утверждают, что подобные рано запрограммированные структурные аномалии могут увеличить восприимчивость к продолжающимся повреждениям почек [16].

Таким образом, на основе проведенных исследований можно предположить, что у преждевременно рожденных детей имеется высокая доля аномальных клубочков, которые располагаются в корковом слое и находятся в самой незрелой стадии развития. Они состоят из недифференцированных клеток клубочкового зачатка, окруженных слоем подоцитов со скудной васкуляризацией. Учитывая грубые аномалии в этих клубочках, маловероятно, что когда-нибудь они будут функционировать и, скорее всего, впоследствии будут рассасываться в окружающих тканях. В неонатальном периоде такие изменения приведут к заметному снижению функции почек, если пострадала высокая доля нефронов, и незначительным нарушениям, если затронута небольшая часть клубочков. Важно понимать, что чем меньше функционирующих нефронов, тем меньше функциональный резерв почки, что создает предпосылки к вторичным повреждениям в течение жизни.

До сих пор не доказана этиология аномальных клубочков. Недоношенные дети с одинаковым гестационным сроком при рождении могут иметь разную долю патологических клубочков. Большой разброс в пропорциях аномальных клубочков свидетельствует о том, что преждевременные роды являются не единственной причиной формирования аномальных клубочков. Неблагоприятные факторы, действующие внутриутробно и вызывающие преждевременные роды (задержка внутриутробного развития, хориоамнионит, антенатальное введение медикаментов), и интенсивная терапия, воздействию которой подвергаются недоношенные младенцы после рождения, оказывают негативное влияние на формирование нефронов. Все эти факторы приводят к нарушению нефрогенеза и уменьшению количества нефронов, что в конечном счете проявляется снижением функций почек. При воздействии повреждающих факторов на почки с дефицитом нефронов увеличивается риск дальнейшего снижения функции органа [17]. Предполагается, что дефицит нефронов без дополнительных негативных факторов не приводит к хроническим заболеваниям в будущем [18].

На сегодняшний день проведено недостаточно

исследований по изучению влияния внутриутробной среды на риск развития почечных заболеваний во взрослой жизни. Результаты экспериментальных исследований на крысах показывают, что недостаточное питание во время беременности и раннего периода жизни может привести к уменьшению числа нефронов. Так, С. Merlet-Benichou и соавт. описали снижение количества нефронов у животных с существенным ограничением белка в период внутриутробного развития. Другое исследование показало, что ограничение белка на 50% во время беременности приводит к уменьшению числа клубочков у потомства, к расширению клубочков и гипертонии во взрослой жизни [19]. Кроме того, S. Langley-Evans и соавт. наблюдали, что антенатальное воздействие низкобелкового питания крыс во II и III триместрах беременности вызывает расстройство нефрогенеза у потомства и также приводит к гипертонии во взрослой жизни. Эти сведения доказывают, что изменения в окружающей среде в период почечного развития могут оказывать довольно негативное влияние на почки, что внутриутробно может привести к нарушению формирования нефронов [20].

Таким образом, можно утверждать, что развитие почек у недоношенных младенцев является незавершенным и соответствующее потребление калорий и белков необходимо для корректного завершения процесса формирования нефронов. Недостаточное питание (энтеральное или парентеральное) может как ухудшить созревание нефронов, так и негативно повлиять на функционирование почек в зрелом возрасте.

В то же время в будущем переход от неблагоприятной среды к «сверхблагоприятной» окружающей среде также может предрасполагать к патологии во взрослой жизни. В частности, введение смесей с большим содержанием белка и/или солей в условиях ограниченных компенсаторных возможностей почек может привести к избыточной экскреторной нагрузке, отекам, гипертонии, азотемии, а потеря жидкости — к дегидратации [21]. Между тем исследование Н. Kanmaz и соавт. показало, что энтеральное потребление белка до 3,6 г/кг в сутки в неонатальном периоде не изменяет канальцевую и клубочковую функцию у глубоконедоношенных новорожденных. Тем не менее отдаленные результаты воздействия высокого потребления белка на функцию почек остаются неизученными [22].

Антибактериальные препараты представляют собой наиболее частую причину токсического лекарственного повреждения почек у недоношенных детей. У новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении применение антибиотиков распространено очень широко — до 98,8%. Наибольшая нефротоксичность свойственна таким антибиотикам, как аминогликозиды и ванкомицин. Другие антибактериальные средства менее токсичны

для почек. Неонатальный возраст может быть фактором риска для развития нефротоксичности, вызванной приемом антибактериальных препаратов, и он становится тем более значимым, чем больше степень недоношенности [17].

Проявления нефротоксичности, вызванной лекарственными средствами, абсолютно неспецифичны и оказываются такими же, как и при другой патологии почек. Бедность клинической симптоматики, связанной с лекарственным поражением почек, часто обуславливает позднюю постановку диагноза, что приводит к эволюции острого обратимого поражения в хроническое и потенциально необратимое. Повреждающее воздействие на органы мочевой системы оказывают также синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гипербилирубинемия, метаболический ацидоз, шок. У новорожденных детей в постренимационном периоде заболевания мочевой системы редко бывают изолированными. Выраженные клинические проявления возникают обычно только при грубых пороках развития почек. На первый план выступают симптомы поражения центральной нервной системы, явления дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. В неонатальном периоде почки у недоношенных функционально незрелые, клубочки недоразвиты, в результате чего фильтрационная способность снижена и не обеспечивает хорошего диуреза, что ведет к развитию отечных состояний. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в период новорожденности составляет 0,5 мл/кг/мин, что в 3 раза меньше, чем у доношенных детей — 1,5 мл/кг/мин [7]. Учитывая вышеизложенное, необходима настороженность педиатров относительно возможности развития у новорожденных, особенно перенесших реанимационные мероприятия, почечной патологии [23].

Антенатальный стресс, лежащий в основе рождения ребенка с низкой массой тела, не может не отразиться на морфологических и функциональных характеристиках органов мочевой системы, которые подвергаются интенсивному росту и перемоделированию на всех этапах онтогенеза [24]. В связи с небольшим количеством исследований и разными полученными результатами относительно функционального состояния почек на сегодняшний день не существует единого мнения об отдаленных последствиях преждевременных родов. По некоторым данным, функция почек, которая заметно снижается в течение неонатального периода у преждевременно рожденных детей, достигает нормальной зрелости к 3–8 годам. Об этом свидетельствуют работы М. Vanpée и соавт., которые оценивали функцию почек детей разного возраста, родившихся с очень низкой массой тела. Результаты показали, что СКФ у недоношенных детей в 9 мес скорректированного возраста ниже, чем у доношенных аналогичного возраста. Однако в 8 лет показатели ультразвукового исследования почек,

концентрационная способность почек и экскреция альбумина были в пределах нормы и не отличались от значений у доношенных [25]. Аналогичные данные были получены J. Frankfurt и соавт., которые обследовали недоношенных детей с года до трех лет и наблюдали улучшение функции почек с возрастом [26]. S. Iacobelli также показал, что размеры почек, артериальное давление, уровень креатинина сыворотки у родившихся недоношенными детей в возрасте 6–8 лет соответствуют норме. Однако было выявлено нарастание соотношения микроальбумин креатинин выше 20 мг/г в школьном возрасте, положительно коррелировавшее с артериальной гипотонией, развившейся в неонатальном периоде, и ранним достижением «догоняющего роста» в 6 мес, что, возможно, служит показателем риска развития заболеваний почек у данной популяции [27].

Противоположные результаты были получены рядом авторов, согласно которым функция почек недоношенных детей со сроком гестации при рождении менее 32 нед значительно отличается от таковой у доношенных в разные возрастные периоды их жизни. Так, результаты исследования A. Gheissari и соавт. недоношенных детей в 18–30 мес скорригированного возраста показали значительное повышение соотношения кальция и креатинина, фракционной экскреции магния мочи и снижение СКФ по сравнению с контрольной группой. Артериальное давление между группами не различалось [28]. Значительное снижение относительного объема почек в возрасте 2 лет у недоношенных детей с гестационным возрастом 28–36 нед выявил A. Drougia [29]. N. Nishizaki, оценивая функцию почек в пятилетнем возрасте у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении, показал положительную корреляцию между соотношением ангиотензиноген/креатинин и микроальбумин/креатинин у лиц со снижением СКФ менее 90 мл/мин. В этой же группе были установлена обратная корреляция между соотношением ангиотензиноген/креатинин мочи и СКФ [30]. J. Rodriguez-Soriano в своем исследовании обнаружил изменения функциональной способности почек у детей с экстремально низкой массой тела при рождении, что выражалось в повышении концентрации креатинина в сыворотке и микроальбуминурии у 12,5% детей в возрасте от 6 до 12 лет. Артериальное давление и размеры почек между группами не различались [31]. Противоположно этому P. Kwinta, сравнивая функцию почек детей в возрасте 6–7 лет с экстремально низкой массой тела при рождении и доношенных, статистически значимой разницы между группами по выявлению гипертензии и микроальбуминурии не обнаружил. Однако недоношенные дети имели меньший объем почек по сравнению с контрольной группой. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что единственным независимым фактором

риска для развития почечных осложнений была масса, набранная во время госпитализации в неонатальном периоде [32].

Исследование M. Keijzer-Veen и соавт. молодых людей в возрасте 20 лет с гестационным возрастом при рождении 30 недель показало, что абсолютная и относительная длина и объем почек были у них значительно ниже, чем в контрольной группе, но не было никакой статистической разницы в СКФ. Указанные авторы также установили, что недоношенные дети имеют значительно более высокое систолическое артериальное давление [33]. Основным недостатком этого исследования был небольшой размер выборки ( $n=53$ ).

M. Zaffanello сравнивал функцию и размеры почек у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. В возрасте 5 лет у детей, рожденных с массой менее 1000 г, был значительно снижен объем почек и повышен уровень  $\alpha_1$ -микроглобулина в моче по сравнению с детьми, имевшими при рождении массу 1000–1500 г. При этом показатели СКФ и микроальбуминурии между группами не отличались. Таким образом, дети с экстремально низкой массой тела при рождении нуждаются в более длительном наблюдении [34].

C. Abitbol, ретроспективно обследуя детей с массой при рождении менее 1000 г, у которых в возрасте 4–6 лет отмечалось снижение СКФ, выявил факторы риска прогрессирования хронической болезни почек: протеинурия (отношение белка к креатинину более 0,6, что коррелирует с ухудшением функции почек), уровень креатинина сыворотки более 0,6 мг/дл и индекс массы тела более 85-го перцентиля (тенденция к ожирению) в возрасте одного года [35].

В последнее время в литературе значительное место уделяется изучению влияния внутриутробной задержки развития у недоношенных на функцию почек, что увеличивает риск формирования заболеваний почек во взрослой жизни. Так, крупное исследование, проведенное в Нидерландах, показало, что у недоношенных детей, рожденных с малой массой для гестационного возраста, в 20 лет объем почек, СКФ и эффективный почечный плазматок были снижены по сравнению с группой недоношенных детей, рожденных с массой, соответствующей гестационному возрасту, и с группой доношенных детей аналогичного возраста. Однако после внесения поправок на площадь поверхности тела показатели СКФ незначительно различались между группами. После почечной стимуляции инфузией низких доз допамина и пероральным введением аминокислот наблюдалось значительное увеличение СКФ и эффективного почечного плазматока во всех группах, что свидетельствует о сохранении функционального почечного резерва. В других исследованиях подобное разделение детей по группам показало снижение клиренса креатинина у недоношенных, однако никаких различий

между группами детей с малой массой и массой, соответствующей гестационному возрасту, обнаружено не было [36]. Данные результаты не подтверждают гипотезу о том, что преждевременные роды в сочетании с внутриутробной задержкой роста способствуют функциональным почечным изменениям в молодом возрасте. Необходимы более крупные исследования, чтобы проверить эту гипотезу.

Учитывая подобные результаты у недоношенных детей и взрослых, можно предположить, что преждевременные роды в сочетании с неблагоприятными факторами в неонатальном периоде негативно влияют на рост и функциональную способность почек и могут привести к прогрессирующей почечной недостаточности в более позднем возрасте. На сегодняшний день очевидно наличие взаимосвязи между хронической болезнью почек и низкой массой тела при рождении. Роль дефицита массы тела при рождении как фактора риска хронической болезни почек установлена во многих работах зарубежных исследователей. Анализ регистра новорожденных, родившихся в Норвегии с 1967 г., и норвежского почечного регистра показал, что недоношенность и низкая масса тела при рождении обуславливают увеличение относительного риска терминальной почечной недостаточности более чем на 50%. В 2009 г. был проведен систематизированный обзор и метаанализ 31 наблюдательного исследования, включившего 2232693 пациента, в 16 исследованиях была установлена роль низкой массы тела при рождении как фактора риска хронической болезни почек. В целом дефицит массы тела при рождении был сопряжен с ростом вероятности хронической болезни почек в 1,73 раза, в том числе альбуминурии — в 1,81 раз, терминальной почечной недостаточности — в 1,58 раз и стойкого снижения СКФ — в 1,79 раза [37].

Исследование СКФ у недоношенных детей показало, что в 9 мес скорректированного возраста данный показатель ниже у недоношенных детей, чем у доношенных, и составляет  $82 \pm 23$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [25]. В другом исследовании у детей с очень низкой массой тела в 18–30 мес скорректированного возраста СКФ также была ниже, чем у доношенных детей [37]. М. Zaffanello у детей в возрасте  $5,7 \pm 1,4$  года не обнаружил статистически значимой разницы в СКФ между группами с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении [38]. Такие же противоречивые результаты были получены у детей школьного возраста. При этом в работе J. Rodriguez-Soriano клиренс эндогенного креатинина у недоношенных детей школьного возраста оказался ниже, чем у доношенных детей, и не было выявлено статистически значимых различий внутри группы недоношенных детей, детей с малой массой при рождении и массой, соответствующей гестационному возрасту [39, 40].

Исследование уровня альбумина в моче в неонатальном периоде показало, что после рождения

в течение 1 мес у доношенных новорожденных обнаруженный уровень альбумина в моче оставался относительно стабильным, в то время как у недоношенных он уменьшался с увеличением постнатального возраста. В связи с этим можно предполагать, что барьер гломерулярного фильтра после преждевременных родов является структурно незрелым до одномесячного возраста. Исследование, проведенное V. Zanardo, показало, что у недоношенных детей в возрасте 18 мес мочевая экскреция микроальбумина выше. Так, у 23 недоношенных детей с гестационным возрастом менее 37 нед среднее соотношение альбумин/креатинин (Albumin Creatinine Ratio, ACR) составило 26 (9,8–41,4) мг/г, тогда как у 21 доношенного ребенка — 14,6 (8,2–21,2) мг/г ( $p < 0,001$ ). Однако все недоношенные дети имели задержку внутриутробного развития и массу, соответствующую менее 5 центилей (1850 г). Сложно сказать, что больше повлияло на подобные результаты — гестационный возраст или задержка внутриутробного развития [41]. Проведенные многочисленные исследования экскреции мочевого микроальбумина у родившихся недоношенными детей старше 5 лет имеют также противоречивые результаты. Так, у детей в возрасте 57–60 мес не было выявлено статистически значимой разницы в экскреции мочевого микроальбумина между группой с очень низкой массой тела при рождении и контрольной группой. В другом исследовании сравнивались группы детей в возрасте  $5,7 \pm 1,4$  года с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, где также не было выявлено различий по ACR в моче. Согласно результатам другого исследования, у 6,4% ( $n=5$ ) недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, в возрасте 6 лет 7 мес наблюдалось ACR более 20 мг/г без статистически значимых различий при сравнении с группой доношенных детей. В возрасте 8 и 9–12 лет микроальбуминурия определялась без статистически значимых различий между группами детей с очень низкой массой тела при рождении и доношенными [39]. Таким образом, начиная с возраста 5 лет и старше существенной разницы между группами недоношенных и доношенных детей по ACR в моче не было. Уровень  $\beta_2$ -микроглобулина в моче, как показали многие исследования, значительно выше у недоношенного ребенка по сравнению с доношенным на протяжении первого месяца жизни и уменьшается с увеличением гестационного возраста при рождении и постнатального возраста [42].

На сегодняшний день проведено недостаточно исследований с оценкой экскреции низкомолекулярных белков у недоношенных детей. Большинство исследований осуществлялось только в течение первой недели жизни после преждевременных родов. В отдельных работах показано, что у детей в возрасте  $5,7 \pm 1,4$  года с экстремально низкой массой тела

при рождении экскреция  $\alpha_1$ -микроглобулина с мочой значительно выше, чем у доношенных [34]. Однако определение экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой в возрасте детей 60 мес не выявило статистически значимой разницы между указанными группами [43]. До сих пор остается неясным, что является причиной повышенной экскреции с мочой высоко- и низкомолекулярных белков у недоношенных детей — почечная незрелость и/или повреждение.

Анализируя проведенные исследования по становлению функций почек у детей, рожденных недоношенными, можно предполагать, что дети с гестационным возрастом менее 32 нед и с массой тела менее 1500 г при рождении, которые подвергаются воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды на развивающиеся почки в перинатальном периоде, находятся в зоне риска развития хронической болезни почек в дальнейшей жизни.

(Конфликт интересов не представлен)

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. Российское общество акушеров-гинекологов, Ассоциация медицинских обществ по качеству. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1200. (Obstetrics. National leadership. E. K. Ailamazyan, V. I. Kulakov, V. E. Radzinsky, G. M. Saveleva (eds). Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Medical Societies Association for Quality. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 1200. (in Russ))
2. Основы ухода за новорожденными и грудное вскармливание. Руководство. Европейское региональное бюро ВОЗ, 2002; 173. (Fundamentals of newborn care and breast-feeding. Guide. Regional Office for Europe of WHO, 2002; 173. (in Russ))
3. Nour N.M. Premature delivery and the millennium development goal. Rev Obstet Gynecol 2012; 5: 2: 100–105.
4. Чарипова Б.Т., Чистякова Г.Н., Тарасова М.Н., Ремизова И.И. Клиническая характеристика детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Уральский медицинский журнал 2010; 5: 147–151. (Charipova B.T., Chistyakova G.N., Tarasova M.N., Remizova I.I. Clinical characteristics of children with extremely low birth weight infants. Ural'skij medicinskij zhurnal 2010; 5: 147–151. (in Russ))
5. Ведение детей, рожденных с экстремально низкой массой тела. Клинический обзор международных данных. Информационно-образовательный вестник «Здоровье семьи» 2011; 2: 2–24. (Keeping children born with extremely low birth weight. Clinical review of international data. Information and Education Gazette «Zdorov'e sem'i» 2011; 2: 2–24. (in Russ))
6. Fanos V., Cuzzolin L., Cataldi L. Monitoring nephrotoxicity in neonatal intensive care. Neonatal Int Care 2001; 14: 4: 11–15.
7. Даминова М.А., Сафина А.И., Сатрутдинов М.А., Хамзина Г.А. Морфофункциональные особенности органов мочевой системы у детей, родившихся недоношенными и маловесными. Вестн соврем клин мед 2013; 6: 2: 79–86. (Daminova M.A., Safina A.I., Satrutdinov M.A., Khamzina G.A. Morphological and functional features of the urinary system in children born preterm and LBW. Vestn sovrem klin med 2013; 6: 2: 79–86. (in Russ))
8. Hoy W.E., Douglas-Denton R., Hughson M. et al. A stereological study of glomerular number and volume: Preliminary findings in a multiracial study of kidneys at autopsy. Kidney Int Suppl 2003; 63: 31–37.
9. Konje J.C., Okaro C.I., Bell S.C. et al. A cross-sectional study of changes in fetal renal size with gestation in appropriate- and small-for-gestationalage fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 10: 1: 22–26.
10. Spencer J., Wang Z., Hoy W. Low birth weight and reduced renal volume in Aboriginal children. Am J Kidney Dis 2001; 37: 915–920.
11. Lodrup A.B., Karstoft K., Dissing T.H. et al. The association between renal function and structural parameters: a pig study. BMC Nephrol 2008; 9: 18.
12. Douglas-Denton R.N., McNamara B. J., Hoy W.E. et al. Does nephron number matter in the development of kidney disease? Ethn Dis 2006; 16: 40–45.
13. Singh G.R., Hoy W.H. Kidney volume, blood pressure, and albuminuria: findings in an Australian aboriginal community. Am J Kidney Dis 2004; 43: 2: 253–259.
14. Rodriguez M.M., Gomez A.H., Abitbol C.L. et al. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. Pediatr Dev Pathol 2004; 7: 17–25.
15. Sutherland M.R., Gubhaju L., Moore L. et al. Accelerated Maturation and Abnormal Morphology in the Preterm Neonatal Kidney. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 1365–1374.
16. Луыцкx В.А., Шукха К., Brenner В.М. Low Nephron Number and Its Clinical Consequences. Rambam Maimonides Med J 2011; 2: 1–16.
17. Абдуллина Г.А., Сафина А.И., Даминова М.А. Клиническая физиология почек у недоношенных: роль динамического наблюдения Вестн соврем клин мед 2014; 6: 7: 9–13. (Abdullina G.A., Safina A.I., Daminova M.A. Clinical renal physiology in premature: the role of follow. Vestn sovrem klin med 2014; 6: 7: 9–13. (in Russ))
18. Moritz K.M., Dodic M., Wintour E.M. Kidney development and the fetal programming of adult disease. Bioessays 2003; 25: 212–220.
19. Merlet-Benichou C., Gilbert T., Muffat-Joly M. et al. Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat. Pediatric Nephrology 1994; 8: 2: 175–180.
20. Langley-Evans S.C., Welham S.J. M., Jackson A.A. Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. Life Sciences 1999; 64: 11: 965–974.
21. Чугунова О.Л. Заболевания органов мочевой системы у новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2006; 2: 18–23. (Chugunova O.L. Diseases of the urinary system in infants. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii 2006; 2: 18–23. (in Russ))
22. Kanmaz H.G., Mutlu B., Erdevе O. et al. Does enteral protein intake affect renal glomerular and tubular functions in very low birth weight infants? Clin Nephrol 2013; 80: 355–360.
23. Сафина А.И., Даминова М.А. Острая почечная недостаточность у новорожденных. Практическая медицина 2011; 5: 53: 43–50. (Safina A.I., Daminova M.A. Acute renal failure in infants. Prakticheskaja medicina 2011; 5: 53: 43–50. (in Russ))
24. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие в 2 томах. М: МЕДпресс-информ 2004; 3: 1: 608. (Shabalov N.P. Neonatology. A manual in 2 volumes. Moscow: MEDpress 2004; 1: 608. (in Russ))
25. Vanpee M., Blennow M., Linne T. et al. Renal function in very

- low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. *J Pediatr* 1992; 121: 784–788.
26. Frankfurt J.A., Duncan A.F., Heyne R.J., Rosenfeld C.R. Renal function and systolic blood pressure in very-low-birth-weight infants 1–3 years of age. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 2285–2291.
  27. Iacobelli S., Loprieno S., Bonsante F. et al. Renal function in early childhood in very low birthweight infants. *Am J Perinatol* 2007; 24: 587–592.
  28. Gheissari A., Naseri F., Pourseirafi H., Merrikhi A. Postnatal kidney function in children born very low birth weight. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6: 256–261.
  29. Drougia A., Giapros V., Hotoura E. et al. The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. *Nephrol DialTransplant* 2009; 24: 142–148.
  30. Nishizaki N., Hirano D., Nishizaki Y. et al. Increased urinary angiotensinogen is an effective marker of chronic renal impairment in very low birth weight children. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 642–648.
  31. Rodríguez-Soriano J., Aguirre M., Oliveros R., Vallo A. Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 579–584.
  32. Kwinta P., Klimek M., Drozd D. et al. Assessment of long-term renal complications in extremely low birth weight children. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1095–1103.
  33. Keijzer-Veen M.G., Dolger A., Dekker F.W. et al. Very preterm birth is a risk factor for increased systolic blood pressure at a young adult age. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 3: 509–516.
  34. Zaffanello M., Brugnara M., Bruno C. et al. Renal function and volume of infants born with a very low birth-weight: a preliminary cross-sectional study. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1192–1198.
  35. Abitbol C.L., Bauer C.R., Montane B. et al. Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Ped Nephrol* 2003; 18: 887–893.
  36. Chan P.Y., Morris J.M., Leslie G.L. et al. The long-term effects of prematurity and intrauterine growth restriction on cardiovascular, renal, and metabolic function. *Int J Pediatr* 2010; 2010: 28–40.
  37. Низкая масса тела при рождении как фактор риска хронической болезни почек. *Клиническая нефрология*. Под ред. Н.А. Мухина. М 2010; 3: 7–12. (Low birth weight is a risk factor for chronic kidney disease. *Clinical nephrology*. N.A. Mukhina (ed.). Moscow 2010; 3: 7–12. (in Russ))
  38. Zaffanello M., Brugnara M., Bruno C. et al. Renal function and volume of infants born with a very low birth-weight: a preliminary cross-sectional study. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1192–1198.
  39. Vanpee M., Blennow M., Linne T. et al. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. *J Pediatr* 1992; 121: 784–788.
  40. Rodríguez-Soriano J., Aguirre M., Oliveros R., Vallo A. Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 579–584.
  41. Zanardo V., Fanelli T., Weiner G. et al. Intrauterine growth restriction is associated with persistent aortic wall thickening and glomerular proteinuria during infancy. *Kidney Int* 2011; 80: 119–123.
  42. Takeddine F., Tabbara M., Hall P. et al. Fetal renal maturation. Studies on urinary beta 2 microglobulin the neonate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 4: 311–314.
  43. Nishizaki N., Hirano D., Nishizaki Y. et al. Increased urinary angiotensinogen is an effective marker of chronic renal impairment in very low birth weight children. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 642–648.

Поступила 22.07.2016  
Received on 2016.07.22

## Фетальный алкогольный синдром и синдром абстиненции у новорождённых

Л.З. Сафина<sup>1</sup>, А.З. Шакирова<sup>2</sup>, Д.Р. Салманидина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава РФ;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет им. С.В. Курашова» Минздрава РФ;

<sup>3</sup>МСЧ ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет», Казань, Россия

### Fetal alcohol syndrome and neonatal withdrawal syndrome

L.Z. Safina<sup>1</sup>, A.Z. Shakirova<sup>2</sup>, D.R. Salmanidina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation; <sup>2</sup>S.V. Kurashov Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; <sup>3</sup>Kazan Federal University, Kazan, Russia

Приведена информация о фетальном алкогольном синдроме и синдроме абстиненции у новорожденных. Представлены данные собственного наблюдения за нарушениями развития у 18 детей, подвергшихся пренатальному влиянию алкоголя. Предложены подходы к лечению и ведению детей с фетальным алкогольным синдромом и меры оказания помощи семьям. Показано, что данная проблема малоизучена в России, является весьма актуальной, социально значимой и требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** дети, новорожденные, фетальный алкогольный синдром, беременность и алкоголь, эмбриофетопатия, гипервозбудимость.

**Для цитирования:** Сафина Л.З., Шакирова А.З., Салманидина Д.Р. Фетальный алкогольный синдром и синдром абстиненции у новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 174–178. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–174–178

The article provides information on fetal alcohol syndrome (FAS) and the abstinence syndrome in newborns. The data monitoring developmental disorders in 18 children exposed to prenatal influence of alcohol. Described suggested approaches to treatment and management of children with FAS and helping families. It is shown that this problem is poorly studied in Russia and is highly relevant, socially significant and requires further study.

**Keywords:** children, newborns, fetal alcohol syndrome, pregnancy and alcohol, embryofetopathy, hyperexcitability.

**For citation:** Safina L.Z., Shakirova A.Z., Salmanidina D.R. fetal alcohol syndrome and neonatal withdrawal syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 174–178 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–174–178

Фетальный алкогольный синдром представляет актуальную проблему в педиатрии, так как не только в значительной степени нарушает физическое развитие детей, но и ограничивает их психическое состояние. Кроме того, он представляет риск девиантного поведения уже в подростковом периоде. Актуальность темы связана также с этическими вопросами, касающимися усыновления этих детей. Фетальный алкогольный синдром является глобальной международной проблемой, но имеет особую остроту для нашей страны.

Фетальный алкогольный синдром (Fetal Alcohol Syndrome, FAS; Alcohol Related Neurodevelopmental Disorder, ARND) — связанные с алкоголем нарушения нейроразвития, а также связанные с алкоголем врожденные дефекты (Alcohol Related Birth Defects,

ARBD) объединены термином: фетальный алкогольный спектр нарушений (Fetal Alcohol Spectrum Disorders, FASD), при этом фетальный алкогольный синдром является наиболее полным, клинически выраженным проявлением [1]. Классификация по МКБ-10: P04.3 — поражения плода и новорожденного, обусловленные потреблением алкоголя матерью; Q86.0 — алкогольный синдром плода (дизморфия).

Эпидемиология фетального алкогольного синдрома/фетального алкогольного спектра нарушений в России не изучена [2]. Имеются отдельные сообщения о распространенности синдрома на локальном уровне. Так, в Москве в детских домах для детей с психоневрологическими нарушениями выявлено 7,9% детей с фетальным алкогольным синдромом [3, 4]. Распространенность этого синдрома в специализированных домах ребенка, по данным E. Riley, достигает 15% [5], по данным А.Б. Пальчик и соавт., — 9,3% от общего числа воспитанников [3]. Среди женщин, страдающих хроническим алкоголизмом, частота рождения ребенка с фетальным алкогольным синдромом составляет более 4%, но отдельные его проявления встречаются чаще (приблизительно у каждого 2–3-го ребенка). У всех детей, подвергшихся воздействию алкоголя внутриутробно, в дальнейшем можно обнаружить множество негативных эффектов [6].

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Сафина Луиза Закариевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

420012 Казань, ул. Муштары, д. 11.

Шакирова Ася Закиевна — к.м.н., доц. кафедры общей патологии Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Булгарова, д. 49

Салманидина Диана Рустемовна — врач-неонатолог высшей категории отделения новорожденных детей медсанчасти Казанского федерального университета

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Фетальный алкогольный синдром (син. алкогольный синдром плода, алкогольная эмбриофетопатия, эмбриональный алкогольный синдром, фетальные алкогольные эффекты) — сочетание врожденных психических и физических дефектов, которые впервые проявляются при рождении ребенка и сохраняются у него на всю жизнь. Данный синдром является пожизненным расстройством, которое не проходит с возрастом и служит главной эпигенетической причиной нарушений умственного развития, которые возможно предотвратить антенатально. Фетальный алкогольный синдром обусловлен употреблением женщиной алкоголя до беременности и особенно во время беременности. Нередко в сочетании с фетальным алкогольным синдромом встречается другая нозология, именуемая как абстинентный синдром плода и новорожденного. Этот диагноза по МКБ-10 рубрифицируется как P96.1.

Вариабильность проявлений абстинентного синдрома зависит от многих факторов: генетических, биологических, длительности и дозировки алкоголя, сочетания с курением и приемом наркотиков. Последнее, безусловно, утяжеляет течение заболевания. Поражение нервной системы может проявляться сразу после рождения (синдром гипервозбудимости, нарушение поведения новорожденного, тремор, спонтанные клонические судороги, опистотонус, мышечная гипотония и др.). В этих случаях речь идет об абстинентном синдроме, который проявляет себя уже в раннем неонатальном периоде. Абстинентный синдром может быть у детей как с проявлениями алкогольной эмбриофетопатии, так и без них. В случаях, когда транспорт алкоголя к плоду имел место только непосредственно перед родами, фетальный алкогольный синдром может встречаться в чистом виде и носить транзиторный характер. Тем не менее данное обстоятельство важно с точки зрения проблемы синдрома внезапной смерти младенцев, так как именно алкоголизм и курение матери, не говоря уже о применении наркотических препаратов, рассматривается как серьезный предиктор синдрома внезапной смерти. Более того, после острого периода абстинентного синдрома имеет место период «мнимого благополучия», для которого характерны булимия и высокая прибавка массы тела. Последнее ослабляет внимание к детям данной группы риска, так как в этот период сохраняется опасность низкого коркового контроля кардиореспираторной деятельности, а следовательно, риск остановки дыхания и сердца. Речь чаще всего идет о ночных апноэ центрального или смешанного генеза, реже — о внезапном нарушении сердечного ритма.

По выраженности клинических проявлений различают три степени тяжести абстинентного синдрома: легкую, средней тяжести и тяжелую. Диагноз устанавливается при совместном наблюдении с невропатологом на основании анамнеза матери (употребление

алкоголя, наркотиков, курение), клинических проявлений (шкала Фенингана). Трудности в диагностике связаны с тем, что ранние признаки абстинентного синдрома перекрываются постгипоксической церебральной дисфункцией новорожденных, так как нередко сочетаются с ней. Кроме того, при кормлении грудным молоком пьющей женщины симптомы абстинентного синдрома могут быть нивелированы. Поэтому нередко диагноз становится очевидным только в позднем неонатальном периоде при динамическом наблюдении за поведением новорожденного и его матери или же после ретроспективной оценки всех данных на основании экспертного анализа, к сожалению, уже после смерти ребенка.

По сведениям литературы [7], абстинентный синдром новорожденного может носить смешанный характер. Клиническая картина не всегда возникает в первые двое суток после рождения, яркая клиническая симптоматика разворачивается в первую неделю жизни, но у некоторых детей может проявляться значительно позже — через несколько месяцев после рождения, вскоре после прекращения грудного вскармливания.

Тяжесть и сроки возникновения абстинентного синдрома новорожденного зависят от длительности применения алкоголя и наркотиков, даты последнего их приема перед родами. Проявления абстинентного синдрома, как говорилось выше, носят транзиторный характер, но некоторые симптомы (при употреблении «тяжелых» наркотиков) могут быть достаточно устойчивыми. Все вышеизложенное побудило нас представить собственный опыт наблюдения за новорожденными от матерей данной группы.

### Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 18 детей, чьи матери во время данной беременности курили, употребляли наркотические препараты и алкоголь. Все дети обследуемой группы были переведены в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПНД) РКБ №2 в ранний неонатальный период (4–7-й дни жизни). Из 18 детей 2 ребенка были от матерей, употреблявших героин в течение от 3 до 14 лет. Алкогольная зависимость была отмечена у 10 женщин, никотиновая — у 3. В 5 случаях не исключалось сочетание вредных привычек матерей (алкоголизм и курение, наркомания и курение).

Из всех беременных в женской консультации наблюдались только четверо, от 14 детей матери отказались еще в родильном доме. Одна из женщин категорически отказалась от госпитализации ребенка и самовольно забрала его домой. Социальный и акушерский анамнез матерей был представлен в медицинской карте новорожденного ребенка, часть сведений была получена нами путем дополнительного запроса в родильный дом и (или) в акушерскую и детскую поликлинику. Тем не менее во многих случаях

анамнез был представлен очень скудными сведениями. Известно, что только у 3 женщин данная беременность была первой, у 6 — второй, у 6 — третьей, у 3 обследованных было 5 и более беременностей. Из сопутствующей патологии, помимо наркомании, отмечены такие заболевания, как хронический гепатит С (у 8 женщин), хроническая урогенитальная инфекция, хронический гепатит В (у 1). Из особенностей течения беременности были выявлены ОПГ-гестозы (у 3), хроническая фетоплацентарная недостаточность (у 4). Тесты на ВИЧ-инфекцию были отрицательными. Только 3 женщины (с никотиновой зависимостью) были заинтересованы в данной беременности.

Оценку зрелости новорожденных проводили по шкале Петрусса. Кроме этого, у всех детей была проведена оценка по балльной таблице риска синдрома внезапной смерти младенцев [8]. Церебральная активность и поведение новорожденного контролировались по шкале Финнегана (Finnegan, 1975). Данная шкала включает характеристику состояния ЦНС, метаболических и дыхательных нарушений, а также функциональные особенности желудочно-кишечного тракта. В обследуемой группе детей оценка тяжести синдрома отмены по шкале Финнегана в родильном доме не была проведена ни одном случае, что свидетельствует об отсутствии знаний неонатологов по данной проблеме. Кроме того, трудности ранней диагностики были связаны с тем, что признаки абстинентного синдрома у 15 из 18 детей сочетались с проявлениями постгипоксической церебральной дисфункции. Оценить наличие и тяжесть абстиненции можно было только ретроспективно по описанию отдельных неврологических синдромов в раннем неонатальном периоде и по дальнейшему динамическому наблюдению за поведением ребенка в отделении патологии новорожденных.

В общеклиническое обследование входила оценка функции дыхания (у недоношенных детей — по шкале Сильвермана, у доношенных — по шкале Довнеса). По показаниям двум детям проводилось кардиореспираторное мониторирование, все новорожденные консультированы невропатологом.

### Результаты и обсуждение

По сроку гестации 18 детей распределились следующим образом: 14 доношенных (из них только у двух не было признаков морфофункциональной незрелости), 4 недоношенных. Масса тела при рождении более 3000 г была у 5 детей; срок гестации более 38 нед имели 14 детей, 35–37 недель — 2 ребенка, 32–34 нед — 2 ребенка. У 9 из 18 детей была задержка внутриутробного развития плода, из них у 3 — симметричная. Состояние при рождении оценивалось как удовлетворительное (оценка по шкале Апгар 8/9 баллов) у 5 (27,7%) детей, среднетяжелое (оценка по шкале Апгар 6/7 баллов) — у 13 (72,2%) детей.

Околоплодные воды с меконием были отмечены у 3 новорожденных. Проведения реанимационных пособий и интенсивной терапии не потребовалось только 5 (27,7%) детям.

В процессе обследования и лечения были выявлены следующие соматические заболевания: грубые клинически значимые врожденные пороки сердца — у 2 (11,1%) детей, малые аномалии развития сердца — у 5 (27,7%), геморрагический синдром — у 3 (16,6%), внутриутробная инфекция — у 4 (22,2%), неонатальная желтуха средней и легкой степени тяжести — у 5 (27,7%), анемия — 4 (22,2%), постнатальная пневмония — 2 (11,1%), инфекция мочевыводящих путей — у 2 (11,1%), некротический энтероколит — у 1; носительство материнских антител к вирусу гепатита С (HCV) выявлено у 6 детей.

Новорожденные поступали в отделение в основном в состоянии средней тяжести, в тяжелом состоянии были 2 ребенка. Тяжесть состояния была обусловлена проявлениями внутриутробной инфекции и врожденного порока сердца.

Синдром гипервозбудимости ЦНС включал раздраженный крик, двигательное беспокойство, усиление мышечного тонуса крупных сгибателей, нарушение сна (преобладание периодов бодрствования), патологическую двигательную активность (тремор конечностей различной амплитуды, чаще мелко-размашистый). У 12 (66,6%) детей отмечался той или иной степени выраженности синдром вегетативно-висцеральных дисфункций в виде срыгивания, приступов беспокойства, сопровождавшихся обильным потоотделением и ярко выраженным сосательным рефлексом («сосание кулачков»). Синдром угнетения ЦНС не был отмечен ни у одного ребенка.

При оценке по шкале риска синдрома внезапной смерти младенцев показатели распределились следующим образом: до 70 баллов получили всего 7 (38,8%) детей, более 70 баллов — 8 (44,4%) новорожденных, более 100 баллов имели 3 (16,6%) ребенка. Таким образом, 11 (61,1%) из 18 детей имели риск синдрома внезапной смерти. В связи с этим обстоятельством в последние годы все дети отделения патологии новорожденных с риском синдрома внезапной смерти находятся на респираторном мониторе «Беби-Сенс» и особом контроле со стороны персонала.

Нейросонографическое обследование осуществляли на 1-й неделе жизни и при необходимости повторно. Изменения нейросонографической картины локализовались в перивентрикулярной зоне центральных тел и задних рогов боковых желудочков в виде уплотнения мозговой ткани (преимущественно белого вещества). Данные изменения носили неспецифический характер и обычно являлись следствием перинатальной острой и длительной гипоксии.

При отсутствии внутривенных инфузий глюкозосодержащих растворов только у 5 (27,7%)

новорожденных обследованной группы показатель глюкозы был меньше допустимой нормы (2,2 ммоль/л). Тесты на наличие наркотического препарата и алкоголя в крови родильниц и новорожденных не проводились, так как стандарты ведения таких детей не разработаны.

Медикаментозная терапия синдрома отмены включала пероральное применение фенobarбитала (суточная доза 5 мг/кг в течение 7–10 дней) и внутривенную инфузию 5% раствора глюкозы в рамках комплексной нутритивной поддержки, так как в первые дни жизни дети не получали полный объем питания из-за частого срыгивания, а также низкой толерантности к энтеральному питанию в связи с постигмической ишемией кишечника и угрозой некротического энтероколита. При проведении частичного парентерального питания велся расчет жидкости поддержания, жидкости патологических потерь и усвоенного объема энтерального питания. Инфузионная терапия назначалась в связи тем, что недостающий объем питания и патологических потерь у большинства детей в первые дни пребывания в отделении патологии новорожденных не удавалось перекрыть допаиванием. При первой же возможности осуществлялся постепенный переход на энтеральное питание, предпочтительнее гипоаллергенными смесями, а также смесями для недоношенных при наличии морфофункциональной незрелости. Физиологический объем питания достигался постепенно в течение 10–14 дней. При наличии грудного молока у матери практиковалось в этот период «непитательное прикладывание к груди» и трофическое питание.

В динамике наблюдения в клинике у новорожденных с абстинентным синдромом на фоне комплексной терапии и приема фенobarбитала в вышеуказанной дозе ни у одного ребенка не был отмечен синдром угнетения ЦНС. Выраженность абстинентного синдрома у детей в поздний неонатальный период определялась тяжестью повреждения ЦНС, вегетовисцеральными нарушениями. В подавляющем большинстве (94,4%) случаев речь шла о легком течении синдрома, лишь у одного ребенка с героиновым абстинентным синдромом наблюдалось среднетяжелое течение. Абстинентный синдром у всех детей носил транзиторный характер, и обычно на фоне терапии его проявления исчезали к 10–14-му дню жизни. Примечательно, что в последующие недели жизни у всех детей, за исключением ребенка с сопутствующим пороком сердца, отмечался синдром булимии — дети имели повышенный аппетит и высокие прибавки массы тела. В связи с этим в данной фазе абстинентного синдрома велся ежедневный контроль питания, чтобы не допускать перекорма детей.

В возрасте 10–14 дней, когда появлялась возможность частичного или полного энтерального питания, в комплексную терапию подключались метаболические и ноотропные препараты. Учитывая большую

роль постигмических нарушений в адаптации сердечно-сосудистой системы, из разрешенных в периоде новорожденности лекарственных средств тактикой выбора было назначение препаратов левокарнитина в дозе 50 мг/кг в сутки курсом лечения по 2–3 нед. Известно, что левокарнитин способствует восстановлению процессов энергообеспечения в миокарде. Из других лекарственных средств, улучшающих митохондриальные процессы, применяли препараты коэнзима Q<sub>10</sub> — кудесан по 5 капель 2 раза в день. Из ноотропных препаратов, разрешенных с периода новорожденности, нами использовался пантогам в целях улучшения церебрального метаболизма; титрование дозы начинали с 50 мг/кг, постепенно доводя до оптимальной. Большое внимание уделялось профилактике острых респираторных инфекций, наряду с эпидемиологическими и санитарно-гигиеническими мероприятиями, проводилась интерферонотерапия.

Сложным с деонтологической точки зрения для нас являлось информирование родителей о том, что ребенок входит в группу риска по синдрому внезапной смерти младенцев. В своей практике мы избегаем данной медицинской терминологии и очень осторожно сообщаем о том, что у ребенка возможны проблемы с дыханием и сердечной деятельностью. В беседах с родителями оговариваем симптомы «тревоги»: кратковременные остановки дыхания, поперхивание, «сопение», «храп», «хрюканье», крик до «посинения». В выписках указываем на возможность внезапного апноэ грудного ребенка, рекомендуем усиленный социальный патронаж.

## Заключение

Исходя из полученных данных можно сделать следующие заключения:

1. Несмотря на рост алкоголизма и наркомании среди женщин репродуктивного возраста настороженность неонатологов в отношении диагностики фетального алкогольного синдрома и абстинентного синдрома новорожденного еще недостаточна.
2. В отечественной практике не предусмотрено обязательное определение уровня этанола в крови беременных женщин, злоупотребляющих алкоголем, и их новорожденных, что затрудняет раннюю диагностику.
3. Имеется дефицит информации о социальном статусе семьи, о вредных привычках и состоянии здоровья матери (отца, сожителя) в выписках из родильного дома, что осложняет преемственность наблюдения на последующих этапах.
4. Среди новорожденных с алкогольной эмбриофетопатией и фетальным алкогольным синдромом высок риск младенческой смертности, включая риск синдрома внезапной смерти младенцев, что должно учитываться при их дальнейшем наблюдении как в поликлиниках, так и в социальных заведениях.

5. Лечение абстинентного синдрома в поздний неонатальный период должно проводиться совместно с неврологом и кардиологом и включать ноотропные и метаболические препараты.

6. Исходя из международного опыта, социальные службы должны оперативно решать вопросы о временном лишении родительских прав на момент угрозы состоянию ребенка. В случае оставления ребенка в семье необходим социальный патронаж, нельзя перекладывать эти функции целиком на медицинских работников.

Практический опыт зарубежных стран показывает, что психолого-педагогическая помощь/психотерапия и специальное обучение — важнейшие методы помощи при фетальном алкогольном синдроме [9]. Родителей (или лиц, заботящихся о ребенке)

обучают специальным стратегиям воспитания и организации окружающей среды (минимальные внешние стимулы, четкое соблюдение регулярного режима, повторение простейших наглядных способов объяснения, использование простых инструкций, положительное подкрепление и т. п.). Обучение родителей (воспитателей, учителей) таким стратегиям считается наиболее эффективным методом помощи детям с фетальным алкогольным синдромом/фетальным алкогольным спектром нарушений [9–12]. Поскольку большая часть таких детей может попасть под процедуру усыновления, следует, вероятно, рассмотреть вопрос об информированном согласии усыновителей о возможных поведенческих особенностях этих детей в более поздних возрастных периодах в законодательном порядке.

(Конфликт интересов не представлен)

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Chudley A., Conry J., Cook J. et al. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. *CMAJ* 2005; 172: 5: 1–21.
2. Walker S. *BMJ* Russia's alcohol problem 2011;343: d5240: 1–3.
3. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Легонькова С.В. Фетальный Алкогольный Синдром. Методические рекомендации. СПб., 2006; 135–138. (Pal'chik A.B., Fedorova L.A., Legon'kova S.V. Fetal Alcohol Syndrome. Methodological recommendations. SPeterburg, 2006; 135–138. (in Russ))
4. May P., Brooke L., Gossage J., Croxford J., Adnams C., Jones K., Robinson L., Viljoen D. (2000). Epidemiology of fetal alcohol syndrome in A South African community in the Western Cape Province. *Am J Public Health*. 90: 1905–1912.
5. Riley E.P., Mattson S.N., Sowell E.R., Jernigan T.L., Sobel D.F., Jones K.L. Abnormalities of the corpus callosum in children prenatally exposed to alcohol. *Alcohol ClinExp Res* 1995; 19: 1198–1202.
6. Guerri C., Bazinet A., Riley E.P. Foetal Alcohol Spectrum Disorders and alterations in brain and behaviour. *Alcohol Alcohol* 2009; 44: 2: 108–114.
7. Шабалов Н.П. Неонатология. в 2 т. М: МЕДпресс-информ 2004;608 (Shabalov N.P. Neonatology Studyguide in 2 vol. Moscow: MEDpress-inform 2010; 608. (in Russ))
8. Школьникова М.А., Кравцова Л.А. Синдром внезапной смерти детей грудного возраста. М.: МЕДПРАКТИКА 2004; 32. (Shkol'nikova M.A., Kravtsova L.A. Suddeninfantsdeaths syndrome. Moscow: MEDПРАКТИКА 2004; 32. (in Russ))
9. Streigssguth A.P. Fetal Alcohol Syndrome: A Guide for Families and Communities. Baltimore: Paul Brookes Publishing Co, 1997; 78.
10. Caroline L. Burry, Lynne S. Noble The STAFF Project: Support and Training for Adoptive and Foster Families of Infants with Prenatal Substance Exposure // *Journal of Social Work Practice in the Addictions*, 2001; 1: 4: 35.
11. Miller W.R., Rollnick S. Motivational interviewing: Preparing people to change (2nd edition). New York: Guilford, 2002; 88.
12. Georgiana Wilton, Mary Beth Plane The Family Empowerment Network: A Service Model to Address the Needs of Children and Families Affected by Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatric Nursing*, 2006, 32: 4: 129.

Поступила 22.07.2016  
Received on 2016.07.22

# Клинические диагностические критерии типичного и атипичного вариантов синдрома Ретта у детей

С.Я. Волгина

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет им. С.В. Курашова» Минздрава РФ, Казань, Россия

## Clinical diagnostic criteria for typical and atypical variants of Rett syndrome in children

S. Ya. Volgina

S.V. Kurashov Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

Синдром Ретта является одним из наиболее социально значимых нервно-психических наследственных заболеваний у детей. Заболевание преимущественно встречается у девочек, его частота составляет 1:10 000–15 000. Мутации в X-сцепленном гене *MECP2* рассматриваются как основная причина синдрома. Диагностика типичного и атипичного вариантов синдрома основана на клинических критериях, выявлении мутаций генов *MECP2*, *CDKL5* и *FOXG1*.

В 2010 г. Консорциум экспертов по синдрому Ретта пересмотрел диагностические критерии синдрома и пришел к новому консенсусу. При наличии регрессии нервно-психического развития для диагностики типичного варианта синдрома Ретта достаточно четырех основных критериев, для диагностики атипичного варианта — двух из четырех основных критериев и пяти из одиннадцати дополнительных.

**Ключевые слова:** дети, синдром Ретта, клинические диагностические критерии, типичный и атипичный варианты, мутации генов *MECP2*, *CDKL5*, *FOXG1*.

**Для цитирования:** Волгина С.Я. Клинические диагностические критерии типичного и атипичного вариантов синдрома Ретта у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 179–182. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-179-182

Rett Syndrome is one of the most socially significant neuropsychiatric hereditary diseases in children. This syndrome is mainly found in girls: its frequency is 1:10 000–15 000. Currently mutations in X-linked gene *MESR2* considered as the main cause of the syndrome. Diagnosis of typical and atypical variants of the syndrome is based on the use of clinical criteria, determining gene mutations *MECP2*, *CDKL5* and *FOXG1*.

In 2010, the Expert Consortium for Rett syndrome have revised the existing diagnostic criteria for the syndrome and come to a new consensus. If there is a regression of mental development for the diagnosis of Rett syndrome exemplary embodiment only four basic criteria for the diagnosis of atypical variant — two of the four main criteria, and five of the eleven additional criteria.

**Keywords:** children, Rett syndrome, the clinical diagnostic criteria for typical and atypical variant, gene mutations *MESR2*, *CDKL5*, *FOXG1*.

**For citation:** Volgina S. Ya. Clinical diagnostic criteria typical and atypical variants of Rett syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 5: 179–182 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-179-182

Синдром Ретта (MIM 312750) — генетическое заболевание, характеризующееся прогрессирующим расстройством центральной нервной системы, при котором за периодом типичного развития ребенка следует потеря ранее приобретенных им навыков. Заболевание является одной из наиболее распространенных причин умственной отсталости у лиц женского пола и встречается с частотой 1 на 10 000–15 000. Впервые синдром описал А. Ретт в 1960 г. [1]. Он наблюдал девочек с регрессом психического развития, аутичным поведением, утратой целенаправленных движений и появлением стереотипных движений в виде «сжимания рук». Однако лишь в 1983 г. после публикации шведского исследователя В. Хагберга [2] заболевание было выделено в отдельную нозологическую единицу и названо в честь своего первооткрывателя «синдромом Ретта». Позднее Н. Зогиби и соавт. (1999) показали, что развитие

синдрома связано с мутациями гена *MECP2*, расположенного на длинном плече хромосомы X в участке Xq28. Этот ген кодирует метил-СpG-связывающий белок 2 (*MeCP2*), который играет ключевую роль в регуляции активности генов центральной нервной системы [3].

Мутации гена *MECP2* выявляются у большинства (95–97%) детей с клиническими проявлениями типичного варианта («классической» формы) синдрома Ретта [4] и только у 55–60% индивидуумов — при атипичном варианте заболевания [5]. Вместе с тем 3–5% людей с «классической» формой синдрома Ретта не имеют мутаций указанного гена [4]. До сих пор, несмотря на десятилетия проведенных исследований, остается неясным, как ген *MeCP2* регулирует транскрипцию и почему признаки синдрома появляются лишь к 6–18 мес после рождения ребенка. Исследования, проведенные Н. Зогиби и соавт. (2015), дают представление о молекулярном механизме, регулирующем ген *MeCP2*, и проливают свет на относительно позднюю манифестацию симптомов [6]. Важно подчеркнуть, что мутации в гене *MECP2* были идентифицированы у лиц женского пола, которые

© Волгина С.Я., 2016

Адрес для корреспонденции: Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета им. С.В. Курашова  
420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

не имели никаких клинических признаков болезни, т.е. являлись бессимптомными носителями [7].

Особый научный интерес представляет развитие заболевания у лиц мужского пола — мутации гена *MECP2* выявлялись в 56% случаев, однако у остальных пациентов определялись другие патологические мутации [8]. Следует отметить, что у больных с мутацией в гене *MECP2* развивалась тяжелая ранняя постнатальная энцефалопатия, регистрировалась ранняя смерть, а у выживших — отсутствовали характерные клинические признаки синдрома Ретта [9]. Данная форма моногенной патологии может приводить к различным фенотипическим проявлениям, включая аутистические расстройства, эпилепсию, фенокопии синдрома Ангельмана, несиндромальную умственную отсталость и шизофрению. При этом у детей отсутствовала регрессия нервно-психического развития и диагноз синдрома Ретта не мог быть установлен. Существование таких клинических фенотипов подчеркивает, что наличие мутации в гене *MECP2* недостаточно для постановки диагноза синдрома Ретта, который поэтому остается клиническим диагнозом [10]. При атипичных формах заболевания, проявлявшихся ранним дебютом судорог, или при врожденном варианте синдрома Ретта с отсутствием четкой регрессии развития обнаруживались мутации генов *CDKL5* [11] и *FOXG1* [12].

#### Клинические критерии диагностики синдрома Ретта

В 2010 г. Консорциум экспертов из тринадцати различных стран при поддержке Международного фонда синдрома Ретта пересмотрел имеющиеся диагностические критерии заболевания и пришел к новому консенсусу [13]. Для диагностики типичного варианта синдрома Ретта при наличии регрессии нервно-психического развития достаточно четырех **основных критериев**: 1) частичная или полная потеря приобретенных целенаправленных движений рук; 2) частичная или полная потеря приобретенных навыков речи (экспрессивной); 3) аномалии походки: нарушенная походка (диспраксия<sup>1</sup>) или отсутствие способности ходить; 4) стереотипные движения рук, такие как сжатие/сдавливание, хлопки/постукивание, сосание пальцев, моющие движения рук/автоматическое трение рук. **Критерии исключения**: 1) повреждение головного мозга в результате травмы (в пери- или постнатальном периоде) нейрометаболических болезней или тяжелой инфекции, которые формируют неврологические проблемы<sup>2</sup>;

<sup>1</sup> Диспраксия (dyspraxia) — нарушения движений у детей при отсутствии нарушений мышечного тонуса и параличей. Дети при этом испытывают затруднения при выполнении различных сложных движений, у них отмечается нарушение координации.

<sup>2</sup> Необходимо четкое доказательство причин неврологической дисфункции, что требует неврологического, офтальмологического обследования, а также проведения МРТ/КТ головного мозга.

2) нарушение психомоторного развития в первые 6 мес жизни.

Следует подчеркнуть, что такая характеристика, как постнатальное замедление роста головы, была исключена из диагностических критериев оценки, так как наблюдалась не у всех лиц с типичной формой болезни [14]. Вместе с тем данный симптом, являясь клиническим признаком, должен насторожить специалиста в отношении возможного риска формирования синдрома Ретта. Следующей важной характерной чертой типичной формы данного синдрома является то, что после периода регрессии развития наступает этап последующего восстановления (частично восстанавливаются утраченные навыки) или стабилизации.

Важно помнить, что предположительный диагноз может ставиться детям до трехлетнего возраста, которые не потеряли навыки развития, но в остальном имеют клинические проявления синдрома Ретта. У таких пациентов диагноз должен пересматриваться каждые 6–12 мес с подтверждением или исключением регрессии. Если у ребенка не отмечается никаких признаков регрессии в течение 5 лет, диагноз синдрома Ретта ставится под сомнение.

Необходимо знать, что для диагностики синдрома дополнительные критерии в настоящее время не требуются, хотя таковые часто наблюдаются при типичных вариантах заболевания [13]. Следует отметить, что у мальчиков, которые отвечают всем необходимым критериям диагностики заболевания, тоже ставится данный диагноз [15]. Однако у лиц с клиническими проявлениями типичного варианта синдрома Ретта и мутацией в гене *MECP2*, но при наличии других потенциальных причин неврологической дисфункции (например, при трисомии хромосомы 21) заболевание должно быть классифицировано не как классическая форма, а как атипичная форма синдрома Ретта [16].

Для диагностики атипичной формы синдрома Ретта ребенок должен иметь период регрессии с последующим восстановлением или стабилизацией процесса развития, что отличает эти случаи от дегенеративных заболеваний. В дополнение к регрессии должны присутствовать по крайней мере два из четырех основных критериев и пять из одиннадцати дополнительных [17].

#### Дополнительные критерии:

- дыхательные нарушения в состоянии бодрствования (гиповентиляция, гипервентиляция, отрыжка воздухом, заглатывания воздуха (аэрофагия), апноэ);
- бруксизм;
- нарушение сна;
- нарушение тонуса мышц;
- периферические вазомоторные нарушения;
- сколиоз / кифоз;
- задержка роста;

Таблица. Атипичные варианты синдрома Ретта

Вариант с сохраненной речью (вариант Zappella)	Вариант с ранним началом судорог (вариант Hanefeld)	Врожденный вариант (вариант Rolando)
<b>Клинические проявления</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Регрессия развития в возрасте 1–3 лет, фаза пролонгированной стабилизации</li> <li>– Мягкая редукция действий рук</li> <li>– Лучше удерживают предметы рукой</li> <li>– Восстановление речи после регрессии</li> <li>– Средний возраст восстановления 5 лет</li> <li>– Используют одиночные слова или фразы</li> <li>– Средняя степень интеллектуальной недостаточности</li> <li>– Аутистическое поведение</li> <li>– Уменьшение частоты типичных проявлений синдрома Ретта</li> <li>– Редко эпилепсия</li> <li>– Редко дисфункция вегетативной нервной системы</li> <li>– Умеренно выраженный сколиоз или кифоз</li> <li>– Нормальная окружность головы</li> <li>– Нормальный рост и масса в большинстве случаев</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Раннее начало судорог — до 5 мес жизни</li> <li>– Инфантильные спазмы</li> <li>– Рефрактерная миоклоническая эпилепсия</li> <li>– Появление судорог до начала регрессии</li> <li>– Уменьшение частоты типичных проявлений синдрома Ретта</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Отставание исходного развития</li> <li>– Тяжелая задержка психомоторного развития</li> <li>– Неспособность ходить</li> <li>– Тяжелая постнатальная микроцефалия до 4 мес жизни</li> <li>– Регрессия развития в первые 5 мес жизни</li> <li>– Отсутствие типичного пристального взгляда (глазная реакция)</li> <li>– Вегетативные нарушения</li> <li>– Маленькие холодные руки и ноги</li> <li>– Периферические вазомоторные нарушения</li> <li>– Дыхательные нарушения во время бодрствования</li> <li>– Специфические двигательные нарушения</li> <li>– Стереотипные движения языком</li> <li>– Толчкообразные движения конечностей</li> </ul>
<b>Молекулярная генетика</b>		
В большинстве случаев найдены мутации в гене <i>MECP2</i>	Мутации в гене <i>MECP2</i> выявляются редко	Мутации в гене <i>MECP2</i> выявляются редко
	Обнаружены мутации гена <i>CDKL5</i>	Обнаружены мутации гена <i>FOXP1</i>

- маленькие холодные руки и ноги;
- приступы беспричинного смеха/крика;
- ослабленная реакция на боль;
- выраженная коммуникация (контакт) с помощью глаз/потеря зрительного контакта.

Многие из указанных симптомов имеют возрастные особенности. Диагноз атипичной формы синдрома Ретта проще устанавливается у лиц старшего возраста. Детям до 5 лет, которые имели период регрессии не менее двух основных критериев, но менее пяти вспомогательных критериев, выставляется вероятный диагноз атипичной формы синдрома Ретта с последующей его переоценкой.

В настоящее время наиболее хорошо описаны три атипичных варианта синдрома Ретта: Zappella, вариант [18] с сохраненной речью, вариант с ранним дебютом судорог (Hanefeld вариант) [19] и врожденный (вариант Rolando) [20]. В таблице представлены клинические особенности и генетические локусы, связанные с конкретными вариантами атипичной формы синдрома Ретта [13].

Следует подчеркнуть, что до сих пор остается открытым вопрос о том, как классифицировать состояние лиц с мутацией гена *MECP2*, которые не имеют клинических проявлений синдрома Ретта [13].

Таким образом, завершающей стадией комплексной диагностики синдрома Ретта должен стать анализ каждого случая, а также по возможности семьи с учетом диагностических клинических характеристик, факта наличия или отсутствия мутации гена *MECP2* и результатов анализа особенностей инактивации хромосомы X у ребенка и матери. Представленная схема диагностики перекрывает весь широкий спектр клинической гетерогенности синдрома Ретта, позволяя учитывать классическую и атипичные формы синдрома, случаи без мутации гена *MECP2*, а также вариант заболевания у мальчиков с классической формой синдрома и ретроподобными проявлениями, связанными с мутациями в гене *MECP2*, а также дает возможность выявлять асимптоматическое носительство у матерей [5].

(Конфликт интересов не представлен)

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rett A. On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood. Wien Med Wochenschr 1966; 116: 723–726.
2. Hagberg B., Aicardi J., Dias K., Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. Ann Neurol 1983; 14: 471–479.

3. *Amir R.E., Van den Veyver I.B., Wan M. et al.* Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23: 2: 185–188.
4. *Neul J.L., Fang P., Barrish J. et al.* Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 confer different severity in Rett syndrome. *Neurology* 2008; 70: 1313–1321.
5. *Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Воинова-Улас В.Ю. и др.* Комплексный клинико-генетический подход к диагностике синдрома Ретта у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2007; 6: 4: 38–42. (Yurov I.Yu., Vorsanova S.G., Voinova-Ulas V.Yu. et al. Integrated clinical and genetic approach for diagnosis of Rett syndrome in children. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2007; 6: 4: 38–42. (in Russ))
6. *Chen L., Chen K., Lavery L.A. et al.* MeCP2 binds to non-CG methylated DNA as neurons mature, influencing transcription and the timing of onset for Rett syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 17: 5509–5514.
7. *Wan M., Lee S.S., Zhang X. et al.* Rett syndrome and beyond: recurrent spontaneous and familial MECP2 mutations at CpG hotspots. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1520–1529.
8. *Reichow B., Pappanikou A.J., George-Puskas A. et al.* Systematic Review of Rett Syndrome in Males. *J Autism Developmental Dis* 2015; 45: 10: 3377–3383.
9. *Kankirawatana P., Leonard H., Ellaway C. et al.* Early progressive encephalopathy in boys and MECP2 mutations. *Neurology* 2006; 67: 164–166.
10. *Watson P., Black G., Ramsden S. et al.* Angelman syndrome phenotype associated with mutations in MECP2, a gene encoding a methyl CpG binding protein. *J Med Genet* 2001; 38: 224–228.
11. *Bahi-Buisson N., Nectoux J., Rosas-Vargas H. et al.* Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain* 2008; 131: 10: 2647–2661.
12. *Ariani F., Hayek G., Rondinella D. et al.* FOXP1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 89–93.
13. *Neul J.L., Kaufmann W.E., Glaze D.G. et al.* Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature. *Ann Neurol* 2010; 68: 6: 944–950.
14. *Hagberg G, Stenbom Y, Witt Engerstrom I.* Head growth in Rett syndrome. *Acta Paediatr* 2000; 89: 198–202.
15. *Christen H.J., Hanefeld F.* Male Rett variant. *Neuropediatrics* 1995; 26: 81–82.
16. *Leonard H., Weaving L., Eastaugh P., et al.* Trisomy 21 and Rett syndrome: a double burden. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 406–409.
17. *Percy A.K., Neul J.L., Glaze D.G. et al.* Rett syndrome diagnostic criteria: Lessons from the Natural History Study. *Ann Neurol* 2010; 68: 6: 951–955.
18. *Zappella M.* The Rett girls with preserved speech. *Brain Dev* 1992; 14: 98–101.
19. *Hanefeld F.* The clinical pattern of the Rett syndrome. *Brain Dev* 1985; 7: 320–325.
20. *Rolando S.* Rett syndrome: report of eight cases. *Brain Dev* 1985; 7: 290–296.

Поступила 22.07.2016

Received on 2016.07.22

## Особенности обмена аминокислот у юных спортсменов

А.А. Биктимирова<sup>1</sup>, Н.В. Рылова<sup>1</sup>, В.С. Сухоруков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет им. С.В. Курашова» Минздрава РФ;

<sup>2</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Specific features of amino acid metabolism in young athletes

A.A. Biktimirova<sup>1</sup>, N.V. Rylova<sup>1</sup>, V.S. Sukhorukov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.V. Kurashov Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

<sup>2</sup>Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Изучение содержания аминокислот и карнитина в крови позволит прогнозировать состояние работоспособности у юных спортсменов. Цель исследования: определение содержания аминокислот в крови юных спортсменов и установление наличия корреляции с уровнем карнитина. В исследуемую группу вошли 94 спортсмена с разным видом физической активности, а также дети из контрольной группы. Исследование проводилось методом жидкостной tandemной хромато-масс-спектрометрии после забора образца капиллярной крови. В результате анализа полученных образцов было получено содержание 12 аминокислот, определены различия в зависимости от вида физической нагрузки и пола. Определен вклад двух аминокислот в дисперсию содержания связанного карнитина. Вклад уровня метионина составил 51,1%, фенилаланина — 47,8%. Таким образом, изучение содержания аминокислот, уровня карнитина и их взаимосвязи позволяет прогнозировать работоспособность юных спортсменов, что особенно важно для профилактики ухудшения состояния их здоровья и снижения работоспособности.

**Ключевые слова:** дети, юные спортсмены, обмен карнитина, аминокислоты, метионин, фенилаланин.

**Для цитирования:** Биктимирова А.А., Рылова Н.В., Сухоруков В.С. Особенности обмена аминокислот у юных спортсменов. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 183–186. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-183-186

The study of the blood levels of amino acids and carnitine will be able to predict the performance efficiency of young athletes. Objective: to determine blood amino acid concentrations in young athletes and to establish whether they are correlated with the level of carnitine. The study group included 94 athletes with different types of physical activity, as well as children from the control group. The study was conducted by liquid chromatography-tandem mass spectrometry after capillary blood sampling. An analysis of the obtained samples determined the levels of 12 amino acids and identified differences in relation to the type of exercise and gender. The contribution of two amino acids to the variance of the level of bound carnitine was estimated. The contribution of the levels of methionine and phenylalanine was 51.1 and 47.8%, respectively. Thus, the study of the content of amino acids, the level of carnitine, and their relationship can predict the performance efficiency of young athletes, which is especially important to prevent their worse health and lower performance.

**Keywords:** children, young athletes, carnitine metabolism, amino acids, methionine, phenylalanine

**For citation:** Biktimirova A.A., Rylova N.V., Sukhorukov V.S. Specific features of amino acid metabolism in young athletes. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 5: 183–186 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-183-186

Современный спорт высоких достижений основывается на правильном построении тренировочного и соревновательного процессов, изучении резервов организма, возможности использования фармакологических средств для восстановления его ресурсов и совершенствования процессов адаптации к физической нагрузке. Подробное изучение содержания веществ, влияющих на спортивные

показатели, является актуальной задачей при организации медико-биологического обеспечения детско-юношеского спорта [1]. Спортивная медицина в качестве клинической дисциплины уделяет особое внимание оценке функционального состояния спортсмена — тренированности [2, 3]. Решение этой задачи помогает врачу, тренеру и самому атлету наметить наиболее рациональные пути совершенствования спортивного мастерства, достижения наилучших результатов и сохранения здоровья.

Медицинское сопровождение детско-юношеского спорта составляет особый раздел спортивной медицины. Изучение содержания веществ, участвующих в энергетическом обеспечении мышечной деятельности, является актуальной задачей [2]. Карнитин — вещество, которое необходимо для поддержания метаболических процессов в клетке и сохранности тканей. Большинство клеток организма обладает способностью синтезировать эндогенный карнитин в течение всей жизни [5]. Карнитин

© Волгина С.Я., 2016

Адрес для корреспонденции: Биктимирова Алина Азатовна — к.м.н., ассистент кафедры профилактической медицины и экологии человека ФПК и Казанского государственного медицинского университета МЗ РФ им. С.В. Курашова

Рылова Наталья Викторовна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсами ПП и Казанского государственного медицинского университета МЗ РФ им. С.В. Курашова

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н. профессор, зав лабораторией молекулярной и биохимической диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская д. 2

поступает с пищей или синтезируется из незаменимых аминокислот лизина и метионина [4, 6]. Поэтому наличие корреляции между содержанием карнитина и определенных аминокислот может играть важную роль при изучении работоспособности и восстановительных процессов у юных спортсменов.

Аминокислоты также принимают участие в метаболических процессах. Большую часть аминокислот организм синтезирует из других аминокислот. Но существуют 9 незаменимых аминокислот, которые должны поступать извне.

Аминокислоты как заменимые, так и незаменимые участвуют в энергетическом обмене клетки, в процессе глюконеогенеза. Из аланина, цистеина, глицина образуется пируват. Фенилаланин окисляется в тирозин, вступающий в многочисленные реакции в различных тканях. В результате этих превращений он не только распадается до конечных продуктов, но и дает промежуточные метаболиты, из которых образуется ряд важных соединений; некоторые из них являются биологически активными веществами, в частности фумарат, участвующий в цикле Кребса. Глутаминовая кислота служит регулятором окислительно-восстановительных реакций в организме, помимо этого она является субстратом для биосинтеза аминокислоты орнитина путем ее переаминирования. Орнитин способствует секреции гормона роста, что стимулирует процесс сжигания жировой ткани. Проведены исследования, в ходе которых выяснено, что систематический прием 1 г орнитина и 1 г аргинина в сутки в течение 5 нед в сочетании с интенсивной физической нагрузкой приводит к приросту мышечной массы и снижению содержания жировой массы тела.

Аргинин — условно заменимая аминокислота, которая принимает участие в синтезе креатина. Аргинин образуется в ходе синтеза мочевины в печени из карбоимилфосфата при участии аспарагиновой кислоты и орнитина, таким образом, состоит в прямой корреляционной зависимости с этими двумя аминокислотами. В составе белков аргинин, как полярная положительно заряженная аминокислота, участвует в образовании ионных связей и в формировании гидратной оболочки белков. Аргинин является одним из ключевых метаболитов в процессах азотистого обмена. Имеются данные, что во время интенсивных физических нагрузок, стрессов, травм аргинин перестает синтезироваться и возникает необходимость поступления его извне. В то же время отмечается, что у детей и подростков уровень синтеза аргинина часто недостаточен. Считается, что L-изомер цитруллина способствует выработке организмом аргинина. В спортивном питании L-цитруллин используется для выведения молочной кислоты и аммиака, а также для восстановления запасов АТФ и креатинфосфата после тренировок.

Аминокислота глицин также участвует в синтезе

креатина, который в свою очередь подвергается фосфорилированию с участием АТФ до образования креатинфосфата. Незаменимые аминокислоты с разветвленной углеродной цепью — лейцин, изолейцин, валин, в отличие от других, метаболизируются не в печени, а в мышцах, поэтому считаются основным энергетическим субстратом для мышц. Кроме того, они препятствуют снижению уровня серотонина и являются одним из главных источников для синтеза тканей тела [3, 6]. Таким образом, изучение содержания аминокислот и карнитина в крови позволит прогнозировать состояние работоспособности у юных спортсменов.

Цель исследования: определение содержания аминокислот в крови юных спортсменов и установление корреляции с уровнем карнитина.

### Характеристика детей и методы исследования

В исследование вошли 94 юных спортсмена в возрасте 12–18 лет. Дети были разделены на две группы в зависимости от вида физической нагрузки — 46 представителей циклического (плавание) и 48 представителей игрового вида спорта (хоккей на траве). Для формирования контрольной группы были обследованы ученики общеобразовательных школ, не занимающиеся интенсивными физическими упражнениями. Для исследования уровня аминокислот и особенностей карнитинового обмена был использован метод жидкостной tandemной хромато-масс-спектрометрии. Преимуществом данной методики является малоинвазивность и возможность анализа большого количества образцов. Материалом для исследования послужил образец капиллярной крови, который наносится на специальную фильтровальную бумагу.

### Результаты и обсуждение

Результаты определения содержания аминокислот в крови юных спортсменов приведены в табл. 1. Достоверность различий представленных данных отмечена во всех группах, за исключением уровня цитруллина, метионина и тирозина.

Среди всех незаменимых аминокислот при изучении работоспособности особое значение имеет метионин в связи со своим положительным влиянием на липидный обмен (оказывает липотропное действие), а также в связи с тем, что это вещество является субстратом для эндогенного синтеза карнитина. Проведена оценка содержания данной аминокислоты в зависимости от вида физической активности и пола юных спортсменов (табл. 2). Возрастные нормы данного вещества находятся в пределах 6–37 мкмоль/л. В группе девочек-хоккеисток уровень метионина варьировал от 4,51 до 10,91 мкмоль/л, среднее значение  $6,7 \pm 0,4$  мкмоль/л, в том числе у 6 (31,6%) девочек уровень метионина оказался ниже нормальных значений. У данной группы спортсменок уровень

Таблица 1. Содержание аминокислот (в мкмоль/л) в исследуемых группах

Аминокислота	Пол		
	Хоккей на траве	Плавание	Контрольная группа
Аланин	385,4±11,4	343,4±13,8	325,3±11,6
Аргинин	20,8±1,4	23,3±1,8	13,7±2,9
Аспарагиновая кислота	130,1±3,3	103,4±3,9	126,0±5,5
Цитруллин	31,1±1,3	30,3±0,9	29,4±1,4
Глутаминовая кислота	285,5±8,7	307,8±7,1	329,2±8,3
Глицин	270,4±10,5	205,4±6,3	262,3±18,6
Метионин	13,7±1,1	14,4±1,0	11,7±0,6
Орнитин	102,2±5,2	64,3±3,8	83,4±5,5
Фенилаланин	56,0±2,6	47,9±2,0	43,2±1,4
Тирозин	65,3±2,8	67,3±2,8	60,8±2,7
Валин	136,6±4,5	155,6±5,1	136,6±5,1
Лейцин/изолейцин	130,9±4,9	147,1±6,5	108,5±3,7

Таблица 2. Сравнение уровня метионина (в мкмоль/л) в зависимости от вида физической активности и пола обследуемых, *min-max (M±m)*

Вид спорта	Пол		p
	мужской	женский	
Хоккей на траве	11,3-50,3 (18,2±1,3)	4,5-10,9 (6,7±0,4)	<0,01
Плавание	4,0-29,5 (15,9±1,3)	4,0-19,0 (11,3±1,2)	<0,05
Контрольная группа	6,0-11,7 (8,1±0,9)	9,5-17,7 (12,9±0,5)	<0,01

карнитина также оказался низким. У мальчиков, занимающихся хоккеем на траве, максимальное значение метионина достигало 50,3 мкмоль/л, что существенно превышает норму. Средний показатель метионина в этой группе составил 18,2±1,3 мкмоль/л. Таким образом, уровень метионина в группе занимающихся хоккеем на траве мальчиков по сравнению с девочками был статистически значимо выше ( $p < 0,01$ ).

У девочек, занимающихся плаванием, уровень метионина составил от 4,0 до 18,8 мкмоль/л, в среднем 11,3±1,2 мкмоль/л. В этой группе у 2 (13,3%) девочек отмечен сниженный показатель данной аминокислоты. У мальчиков-пловцов уровень метионина варьировал между 4,0 и 27,6 мкмоль/л. У одного (3,2%) пловца содержание метионина было ниже нормы. Среднее значение показателя в данной подгруппе составило 15,9±1,3 мкмоль/л. Различия в содержании данной аминокислоты между мальчиками и девочками, занимающимися плаванием, достоверны при  $p < 0,05$ .

В контрольной группе у девочек средний уровень метионина составил 12,9±0,5 мкмоль/л, у мальчиков — 8,1±0,9 мкмоль/л. Величина показателя у обследуемых была в пределах референсных значений. Статистическая значимость различий в содержании метионина отмечена при  $p < 0,01$ .

На следующем этапе нами была исследована зависимость содержания связанного карнитина от содержания аминокислот. Статистически значимыми оказались корреляционные связи с двумя аминокислотами — метионином и фенилаланином. Для первой из них была получена следующая регрессионная модель:

$$Y_{\text{ак}} = 9,37 + 0,47 \cdot X_{\text{мет}}$$

где  $Y_{\text{ак}}$  — содержание связанного карнитина (мкмоль/л);  $X_{\text{мет}}$  — содержание метионина (мкмоль/л).

Полученная регрессионная модель характеризуется положительным значением коэффициента корреляции  $r = 0,71$ , что по шкале Чеддока соответствует высокой тесноте связи между показателями. Вклад уровня метионина в дисперсию содержания связанного карнитина составляет 51,1%. Наблюдаемая зависимость статистически значима при  $p < 0,001$ .

Зависимость содержания связанного карнитина от содержания фенилаланина в крови может быть описана формулой:

$$Y_{\text{ак}} = 9,37 + 0,47 \cdot X_{\text{фен}}$$

где  $Y_{\text{ак}}$  — содержание связанного карнитина (мкмоль/л);  $X_{\text{фен}}$  — содержание фенилаланина (мкмоль/л).

Коэффициент корреляции, характеризующий данную связь, составил 0,69, что по шкале Чеддока соответствует заметной тесноте связи между

показателями. Вклад уровня фенилаланина в дисперсию содержания связанного карнитина составляет 47,8%. Статистическая значимость корреляционной связи соответствует  $p < 0,001$ .

Таким образом, изучение содержания аминокислот позволяет прогнозировать работоспособность, которая тесно связана с содержанием карнитина

в крови. Наибольший вклад в синтез эндогенного карнитина вносят две аминокислоты — метионин и фенилаланин. Это доказано составлением математических моделей и корреляцией между указанными аминокислотами и карнитином. Следует отметить, что в исследуемых группах спортсменов уровень метионина был статистически значимо выше.

(Конфликт интересов не представлен)

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Никитюк Д.Б., Коростелева М.М., Волкова Л.Ю. Анатомо-физиологические и метаболические особенности организма юных спортсменов. Вопросы питания 2013; 82: 6: 31–40 (Nikitjuk D.B., Korosteleva M.M., Volkova L.Yu. Anatomical, physiological and metabolic characteristics of the organism of young athletes. Voprosy pitaniya 2013; 82: 6: 31–40. (in Russ))
2. Биктимирова А.А., Рылова Н.В., Золкина И.В. и др. Особенности карнитинового обмена у юных спортсменов. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 2: 105–107. (Biktimirova A.A., Rilova N.V., Zolkina I.V. et al. Features of carnitine metabolism in young athletes. Ros Vestn Perinatol I PEDIATR 2015; 2: 105–107. (in Russ))
3. Спортивная медицина. Национальное руководство. Под ред. С.П. Миронова, Б.А. Поляева, Г.А. Макаровой. М: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 1184. (Sports Medicine. National leadership. S.P. Mironov, B.A. Polyayeva, G.A. Makarova (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2013; 1184. (in Russ))
4. Сухоруков В.С., Золкина И.В., Мамедов И.С. и др. Оценка показателей карнитинового и аминокислотного обмена у детей с врожденными пороками сердца. Лабораторная диагностика 2015; 1: 16–19 (Sukhorukov V.S., Zolkina I.V., Mamedov I.S. et al. Assessment of indicators of carnitine and amino acid metabolism in children with congenital heart disease. Laboratornaya diagnostika 2015; 1: 16–19. (in Russ))
5. Bagetta V., Barone I., Ghiglier V. Acetyl-L-Carnitine selectively prevents post-ischemic LTP via a possible action on mitochondrial energy metabolism. Neuropharmacology 2008; 55: 2: 223–229.
6. Orer G.E., Guzel N.A. The effects of acute L-carnitine supplementation on endurance performance of athletes. J Strength Cond Res 2014; 28: 2: 514–519.

Поступила 22.07.2016

Received on 2016.07.22