

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

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

18+

Том 61

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

6.2016

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. Кешисьян (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 (Томск)
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)

6.2016

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:

ООО "Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij" /
Ltd. "The National Academy of Pediatric Science and Innovation"

Nekommercheskaja organizacija "Rossijskaja asociacija pediatricheskih centrov" /
Non-profit organization "Russian Association of pediatric centers"

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief A.D. Tsaregorodtsev

Deputy Editor-in-Chief V.V. Dlin

Executive Secretary V.S. Sukhorukov

Scientific Editor E.A. Nikolayeva

Editorial Director T.V. Pantelyushina

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

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

I.M. Osmanov (Moscow)
A.N. Pampura (Moscow)
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. Zabolotskiy (Blagoveshchensk)
M.S. Ignatova (Moscow)
V.K. Kozlov (Khabarovsk)

L.V. Kozlova (Moscow)
I.M. Melnikova (Yaroslavl)
M.Yu. Nikanorova (Denmark)
L.M. Ogorodova (Tomsk)
E.B. Pavlina (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.

Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor): ПИ № ФЦ77-56436 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"

ЮБИЛЕИ

Ю.Б. Юров (к 65-летию со дня рождения)

20 лет Детскому научно-практическому центру диагностики и лечения нарушений ритма сердца

ПЕРЕДОВАЯ

Зелинская Д.И.

Паллиативная помощь в педиатрии

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Лавров А.В., Банников А.В., Чаушева А.И., Дадали Е.Л.
Генетика умственной отсталости

Длин В.В., Игнатова М.С.

Нефропатии, связанные с патологией системы комплемента

Кириллов В.И., Богданова Н.А.

Проблемные вопросы этиотропной терапии инфекций мочевыводящих путей у детей

Зиганшина А.А.

Гастроинтестинальные проявления митохондриальной дисфункции

Камалова А.А.

Современные подходы к профилактике ожирения у детей

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

Галактионова М.Ю., Маисеенко Д.А., Капитонов В.Ф.,
Шурова О.А., Павлов А.В.

Влияние анемии беременных на раннюю адаптацию новорожденных детей

Кинжалова С.В., Макаров Р.А., Бычкова С.В.,
Давыдова Н.С., Пестряева Л.А.

Особенности ранней неонатальной адаптации новорожденных от матерей с артериальной гипертензией при беременности

Козлова Л.В., Иванов Д.О., Деревцов В.В., Прийма Н.Ф.

Изменения сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных с задержкой роста плода, в первом полугодии жизни

Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А.,

Долбня С.В., Майкова И.Д., Касьянова А.Н.,

Анисимов Г.С., Бобрышев Д.В., Евсеева Е.А.

Обеспеченность витамином D детей грудного возраста

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Амелина Е.Л.,
Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Каширская Н.Ю.,

Петрова Н.В., Черняк А.В., Капранов Н.И.,

Никонова В.С., Шабалова Л.А.

Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе

КАРДИОЛОГИЯ

Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Алимину Е.Г.,
Леонтьева И.В.

Лабораторные маркеры поражения миокарда при сердечно-сосудистой патологии у детей

ANNIVERSARIES

5 Y. B. Yurov (on the occasion of his 65th birthday)

6 The 20th anniversary of the Federal Children's Center for Diagnosis and Treatment of Cardiac Arrhythmias

EDITORIAL

7 Zelinskaya D.I.

Pediatric palliative care

REVIEWS OF LITERATURE

13 Lavrov A.V., Bannikov A.V., Chausheva A.I., Dadali E.L.
Genetics of mental retardation

21 Dlin V.V., Ignatova M.S.

Nephropathies associated with complement system pathology

32 Kirillov V.I., Bogdanova N.A.

Problematic issues of causal treatment for urinary tract infections in children

38 Ziganshina A.A.

Gastrointestinal manifestations of mitochondrial dysfunction

43 Kamalova A.A.

Current approaches to preventing childhood obesity

ORIGINAL ARTICLES

PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

49 Galaktionova M.Yu., Maisenko D.A., Kapitonov V.F.,
Shurova O.A., Pavlov A.V.

Impact of anemia in pregnant women on early neonatal adaptation

54 Kinzhalova S.V., Makarov R.A., Bychkova S.V.,
Davydova N.S., Pestryaeva L.A.

Features of early neonatal adaptation in infants born to mothers with hypertensive disorders of pregnancy

59 Kozlova L.V., Ivanov D.O., Derevtsov V.V., Priyma N.F.

Changes in the cardiovascular system of babies with fetal growth restriction in the first half of life

68 Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kuryaninova V.A.,

Dolbnya S.V., Maikova I.D., Kasyanova A.N.,

Anisimov G.S., Bobryshev D.V., Evseeva E.A.

Vitamin D provision for babies

HEREDITARY DISEASES

77 Kondratyeva E.I., Sherman V.D., Amelina E.L.,
Voronkova A.Yu., Krasovsky S.A., Kashirskaya N.Yu.,

Petrova N.V., Chernyak A.V., Kapranov N.I., Nikonova V.S.,

Shabalova L.A.

The clinical and genetic characteristics and outcomes of meconium ileus in cystic fibrosis

CARDIOLOGY

82 Yuryeva E.A., Vozdvizhenskaya E.S., Alimina E.G.,
Leontyeva I.V.

Laboratory markers for myocardial injury in children with cardiomyopathies

НЕФРОЛОГИЯ

Пухова Т.Г., Спивак Е.М., Леонтьев И.А.
Эпидемиология заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в крупном промышленном городе

Григорьева О.П., Савенкова Н.Д., Лозовская М.Э.
Течение пиелонефрита у инфицированных и не инфицированных микобактериями туберкулеза детей и подростков

Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Балашова Е.А., Базранова Ю.Ю.
Инфекция нижних отделов мочевыводящих путей у детей: клиническая практика

Аверьянова Н.И., Балуева Л.Г.
Лечение и профилактика рецидивов пиелонефрита с кристаллурией у детей

ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Шабалина С.В., Тутельян А.В.
Оценка эффективности иммунорегуляторного пептида в комплексной терапии детей с пневмониями

Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С., Ефремова И.В., Шишацкая С.Н., Ни А.Н., Григорян Л.А., Катенкова Э.Ю.
Полиморфизм генов фолатного цикла и эндогенные пептиды у детей с аллергией к белкам коровьего молока

ИНФОРМАЦИЯ

Пост-релиз симпозиума «Здоровье ребенка и здоровый подход к его лечению» (по материалам конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»)

Авторский алфавитный указатель статей, опубликованных в 2016 г.

NEPHROLOGY

89 *Pukhova T.G., Spivak E.M., Leontyev I.A.*
Epidemiology of urinary tract diseases in children living in a large industrial city

92 *Grigoryeva O.P., Savenkova N.D., Lozovskaya M.E.*
The course of pyelonephritis in children and adolescents infected in the past and uninfected with mycobacterium tuberculosis

99 *Makovetskaya G.A., Mazur L.I., Balashova E.A., Bazranova Yu.Yu.*
Lower urinary tract infections in children: Clinical practice

104 *Averyanova N.I., Balueva L.G.*
Treatment and prevention of recurrent pyelonephritis with crystalluria in children

IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY

109 *Shabalina S.V., Tutelian A.V.*
Evaluation of the efficacy of an immunoregulatory peptide in the combination therapy of children with pneumonia

113 *Shumatova T.A., Prihodchenko N.G., Zernova E.S., Efremova I.V., Shishatskaya S.N., Ni A.N., Grigoryan L.A., Katenkova E.Yu.*
Folate cycle gene polymorphism and endogenous peptides in children with cow's milk protein allergy

INFORMATION

119 Post-release Symposium «Child health and common sense approach to treatment» (materials of the Russian Congress on Innovative Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery)

124 Alphabetical author index of papers published in 2016

С новым 2017 годом!

Ю.Б. Юров (к 65-летию со дня рождения)

Ю.Б. Юрову, доктору биологических наук, профессору, заслуженному деятелю науки, академику РАЕ, ведущему ученому Российской Федерации в области генетики человека, крупному специалисту по молекулярной и медицинской цитогенетике исполняется 11 декабря этого года 65 лет. С 1990 г. Юрий Борисович руководит организованной им лабораторией цитогенетики и геномики психических заболеваний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», которая является ведущей в России в области цитогенетики и геномики наследственных заболеваний со специализацией по картированию генома, молекулярной цитогенетике, биологической психиатрии. С 1990 г. и по настоящее время он активно сотрудничает с лабораторией молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, занимая должность главного научного сотрудника и принимая непосредственное участие во внедрении инновационных молекулярно-цитогенетических технологий в практику педиатрии.

Юрий Борисович разработал приоритетное научное направление в биологии и медицине — молекулярную цитогенетику и цитогеномику. Его фундаментальные работы имеют широкое признание, обеспечивая значительный технологический прорыв и лидерство в этой области биомедицины в России и за рубежом. Юрием Борисовичем получены принципиально новые данные о природе наследственных заболеваний у детей, открыто явление хромосомной нестабильности в мозге человека и разработана новая теория нестабильности генома нервных клеток при психических наследственных болезнях детского и более позднего возраста. Им создана оригинальная коллекция ДНК зондов и изделий медицинского назначения, защищенная 10 патентами и изобретениями.

Результаты научной деятельности Ю.Б. Юрова широко известны и признаны научной общественностью не только в нашей стране, но и за рубежом (критерий Хирша — один из самых больших в нашей стране: по Scopus 29, по Google 35/3786, по РИНЦ 29/2982). Им опубликованы 7 монографий, в том числе за рубежом, и учебник по медицинской цитогенетике, 29 глав в монографиях и учебниках, более 1000 работ в отечественной и зарубежной печати. За последнюю монографию получена золотая медаль на книжном салоне в Париже (Paris book fair. International Association of Scientists, Educators and Specialists).

Профессор Ю.Б. Юров — основатель и главный редактор международного научного журнала «Молекулярная цитогенетика» («Molecular Cytogenetics»),



редактор журнала «Современные проблемы науки и образования», член редколлегии международных научных журналов «Journal of Pediatric Neurology», «Current Aging Science», «World Journal of Psychiatry». Юрий Борисович — лауреат национальной премии «За выдающиеся достижения в развитии отечественной науки» РАЕ; лауреат премии РАМН им. В.М. Бехтерева «Нейрогеномика: этиология, патогенез и поиск новых биологических маркеров нервных и психических болезней», лауреат специальной международной премии в области медицины «За выдающийся вклад в науку в области медицины» (SciVal/Scopus Award Russia 2012, совместно с Российским фондом фундаментальных исследований); лауреат премии в конкурсе «Лучшие научно-исследовательские работы» РНИМУ им. Н.И. Пирогова; за свой труд награжден орденом «Labore et scientia — Трудом и знанием», медалью имени В.Н. Вернадского «За успехи в развитии отечественной науки»; медалью имени Н.И. Вавилова за выдающиеся работы в области генетики и селекции, медалью имени А. Нобеля за вклад в развитие изобретательства.

Мы поздравляем Юрия Борисовича Юрова с предстоящим наступающим юбилеем! Желаем ему крепкого здоровья и больших творческих успехов!

Редакция журнала поздравляет Юрия Борисовича и желает новых научных свершений!

20 лет Детскому научно-практическому центру диагностики и лечения нарушений ритма сердца

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева — ведущий федеральный педиатрический центр России, в котором аккумулирован лечебный и научно-методический потенциал, занятый решением задач охраны здоровья детей и подростков. На базе института 20 лет назад создан уникальный в масштабах не только России, но и Европы *Детский научно-практический центр нарушения сердечного ритма*, результатом работы которого стала эффективная и полностью самодостаточная система оказания медицинской помощи в нашей стране детям с сердечными аритмиями. Руководитель Центра — проф. М.А. Школьников.

Основанием для создания первого и единственного в России федерального детского аритмологического Центра в 1996 г. стало понимание значения проблемы сердечных аритмий для детского здравоохранения, важной роли аритмий в формировании тяжелых инвалидизирующих заболеваний сердца у детей, а также значения аритмии как фактора риска внезапной смерти лиц молодого возраста. Так было положено начало системе оказания медицинской помощи детям с нарушениями ритма сердца на всей территории Российской Федерации. Диагностика, медикаментозное, а с 2003 г. и интервенционное лечение всех видов нарушений сердечного ритма, широкая сеть специалистов, непрерывное обучение врачей методам диагностики и лечения наиболее распространенных форм нарушений ритма — все это позволило полностью взять под контроль проблему и добиться хороших результатов. К настоящему времени Центр обладает самым большим в мире положительным опытом лечения всех видов нарушений ритма сердца у детей, включая опыт интервенционного лечения детей. Так, по числу ежегодно проводимых операций на сердце у детей с нарушениями ритма Центр занимает одно из первых мест в мире! Создан замкнутый цикл оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи детям любого возраста — от раннего выявления нарушений ритма сердца до подбора оптимального метода лечения, контроля за ремиссией и полным выздоровлением пациентов.

Когда востребованность Центра аритмологии стала очевидной, дети со всех территорий Российской Федерации, страдающие нарушениями ритма, смогли бесплатно получать медицинскую помощь на самом современном уровне. У больных с хроническими аритмиями, в том числе из групп риска по внезапной

сердечной смерти, появилась возможность непрерывного наблюдения (мониторинга) с контролем терапии и факторов риска.

На сегодняшний день Центр нарушений ритма является головным детским научным и практическим учреждением здравоохранения, специализирующимся по проблемам диагностики, лечения и профилактики нарушений ритма сердца у детей, определяющим приоритетные направления развития детской аритмологии и осуществляющим научные исследования в этой области.

В Центре проводится полное обследование, медикаментозное и интервенционное лечение и мониторинг больных детей в возрасте от 0 до 18 лет, страдающих нарушениями сердечного ритма и проводимости. Большое внимание уделяется также организационно-методической работе с регионами России по совершенствованию медицинской помощи детям, имеющим такую патологию.

Для широкого круга специалистов сотрудниками Центра за 20 лет были выпущены 12 монографий, 20 методических рекомендаций, защищено 17 кандидатских и 3 докторские диссертации. Работы с участием сотрудников Центра широко цитируются учеными нашей страны и зарубежными коллегами, получают награды в России и за рубежом, ежегодно докладываются на самых престижных научных форумах мира. На протяжении многих лет Центр ведет активное международное сотрудничество.

В настоящее время в Центре нарушений ритма накоплен уникальный опыт диагностики, лечения и длительного проспективного наблюдения за детьми с тяжелыми, генетически детерминированными нарушениями сердечного ритма и членами их семей, выявляются и контролируются предикторы жизнеугрожающих состояний и внезапной сердечной смерти. Таким образом, благодаря созданию Центра, энтузиазму его сотрудников, четкой организационной работе со специалистами из всех регионов России создана доступная и качественная система специализированной медицинской помощи детям с нарушениями ритма сердца, включающая все возможные виды высокотехнологичной медицинской помощи. Опыт Центра является хорошим примером решения проблемы больных с тяжелыми видами патологии в нашей стране, при этом весь современный арсенал средств оказания помощи детям с аритмиями без ограничения каждому пациенту предоставляется бесплатно!

Паллиативная помощь в педиатрии

Д.И. Зелинская

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия

Pediatric palliative care

D.I. Zelinskaya

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Представлена информация о мерах, проводимых по развитию паллиативной помощи детям в России. Изучена потребность в паллиативной помощи детям по данным зарубежной литературы. Проведен анализ динамики и структуры заболеваемости детского населения России, потенциально обуславливающие потребность в паллиативной помощи.

Ключевые слова: дети, население, паллиативная помощь, заболевания, нозологические формы, динамика заболеваемости.

Для цитирования: Зелинская Д.И. Паллиативная помощь в педиатрии. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 7–12. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–7–12

The article presents information on measures to develop palliative care for children in Russia. The data available in foreign literature have been used to study palliative care needs in children. The trends and structure of pediatric morbidity in Russia, which potentially determines their palliative care needs, have been analyzed.

Key words: children, population, palliative care, diseases, nosological entities, trends in morbidity.

For citation: Zelinskaya D.I. Pediatric palliative care. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 6: 7–12 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–7–12

Паллиативная педиатрия существует в мире с 70-х годов 20-го столетия, развивается в настоящее время как уникальная и отдельная от взрослой паллиативной медицины служба. В 1998 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила оказание паллиативной помощи детям как отдельное и крайне важное направление медико-социальной помощи. В соответствии с Резолюцией №1649 (2009) Совета Европы паллиативная помощь является инновационным методом оказания услуг в сфере здравоохранения и социальной защиты. В 2014 г. была опубликована на английском языке «Хартия прав умирающего ребенка», а в 2016 г. — комментированный перевод на русский язык. Этот документ также служит становлению паллиативной педиатрии и направлен на продвижение международных стандартов качественной паллиативной помощи неизлечимо больным детям, повышению качества жизни пациентов и членов их семей [1].

К настоящему времени паллиативная педиатрия получила значительное развитие и накопила внушительную доказательную базу, однако до сих пор недостаточно широко реализована даже в тех странах, в которых имеется наиболее длительный опыт ее существования [2].

В нашей стране паллиативная помощь впервые получила статус обязательного вида медицинской

помощи, которую государство гарантирует неизлечимо больным пациентам, с принятием 21 ноября 2011 г. Федерального закона РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ, вступившего в силу 1 января 2012 г. Создание эффективной службы паллиативной помощи является задачей Государственной программы РФ «Развитие здравоохранения», утвержденной распоряжением Правительства РФ № 2511-р от 24.12.2012 и рассчитанной до 2020 г. В нее включена подпрограмма «Оказание паллиативной помощи, в том числе детям». Ожидаемым результатом подпрограммы является формирование полноценной инфраструктуры для оказания паллиативной помощи взрослым и детям.

Разрабатывается концепция системы паллиативной помощи детям и подросткам, направленная на достижение, поддержание и сохранение максимально возможного уровня качества жизни и социальной адаптации детей и подростков с ограниченным сроком жизни вследствие неизлечимого заболевания, а также членов их семей [3]. Важным событием в развитии паллиативной помощи детям стал приказ Минздрава России от 14.04.2015 г. № 193н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи детям». В нем впервые определены показания и порядок направления неизлечимо больных детей в медицинские организации, оказывающие паллиативную помощь, особенности функционирования структурных подразделений паллиативной медицины, отмечены вопросы транспортировки пациентов, отражено взаимодействие с благотворительными и волонтерскими организациями.

© Зелинская Д.И., 2016

Адрес для корреспонденции: Зелинская Дина Ильинична — д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования
125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1

Впервые в стандарте оснащения выездных патронажных служб предусмотрено оборудование для оказания помощи на дому ИВЛ*-зависимым детям, а в рекомендованном штатном расписании — должность врача-анестезиолога.

В целом количество умирающих детей невелико по сравнению со взрослыми. Однако в мире наблюдается увеличение количества детей, нуждающихся в паллиативной помощи. Самая большая потребность в ней отмечается в возрастной группе детей до 1 года, самый высокий прирост нуждающихся в такого рода помощи регистрируется в группе подростков (16–19 лет). По разным оценкам, потребность в специализированной паллиативной помощи детям колеблется от 32 на 10 000 детского населения в возрасте 0–19 лет в Великобритании до 120 — 181 на 100 000 в странах Африки. По данным ВОЗ, потребность в помощи в конце жизни составляет 63 на 100 000 населения моложе 15 лет: от 23 на 100 000 в Европе до 160 на 100 000 в Африке [4].

Международной сетью паллиативной помощи детям (ICPCN) ежегодно регистрируется более 8 млн детей (6% от всех новорожденных в мире), рождающихся с тяжелыми врожденными пороками и генетическими нарушениями, многим из которых потребуется паллиативная помощь [5]. По оценкам ВОЗ, каждый год во всем мире около 20 млн человек нуждаются в различных услугах паллиативных служб, около 6% из них — дети [6]. Заболевания детей, обуславливающие потребность в паллиативной помощи, представляют собой широкий спектр нозологических форм, включающий редкие (орфанные) состояния, порой генетически обусловленные, часто с сопутствующими нарушениями в физическом и интеллектуальном развитии.

Детей, нуждающихся в паллиативной помощи, принято делить на две группы — со злокачественными и незлокачественными (неонкологическими) заболеваниями. Большинство злокачественных заболеваний на сегодняшний день излечимо, но определенная часть этих больных нуждается в проведении паллиативных мероприятий в терминальной фазе заболевания. Большинство же незлокачественных состояний, включенных в систему паллиативной помощи, неизлечимо, и они, в свою очередь, делятся также на две группы: заболевания с неврологическими нарушениями — трудностями в общении, обучении, нарушениями моторными и/или сенсорными функциями, оказывающими огромное влияние на ежедневную жизнь, и заболевания без неврологических проблем, но которые чаще всего требуют интенсивных лечебных воздействий, направленных на поддержание жизни (муковисцидоз, хроническая почечная недостаточность, сердечная патология). Эти две группы совершенно по-разному влияют на качество жизни

детей и их семей. При разных заболеваниях сильно различаются характер и выраженность симптомов, динамика в состоянии ребенка на протяжении болезни, траектории развития болезни, время появления и особенности нужд детей и их семей в поддержании возможного качества жизни [7].

В паллиативной педиатрии злокачественные новообразования составляют относительно небольшую часть (до 15–20%) [8]; остальные заболевания — неонкологического профиля (генетические и хромосомные болезни, врожденные пороки развития центральной, сердечно-сосудистой и других систем, резистентный туберкулез и ВИЧ/СПИД, тяжелые формы ДЦП и др.). В целом в МКБ-10 определено более 500 нозологических форм болезней, ограничивающих жизнь в детском возрасте [9].

Выделяют следующие группы незлокачественных заболеваний, которые потенциально могут обусловить потребность в паллиативной помощи: болезни дыхательной системы (22%), патология ЦНС (20,3%), заболевания сердечно-сосудистой системы (14,6%), нервно-мышечная дегенерация (12,2%), дегенеративные заболевания ЦНС (8,1%), наследственные синдромы (6,5%), патология печени (4,9%), почечная недостаточность (4,1%), метаболические заболевания (4,1%) и другие болезни (3,3%) [7].

Современный международный опыт выбора показаний для паллиативной помощи детям основан на двух методических подходах: нозологический принцип (перечни заболеваний и состояний, требующих паллиативной помощи) и прогностически-функциональный принцип (основан на ключевом понятии «траектория болезни», принятом в международных нормативных документах по паллиативной помощи) [4]. Имеются определенные преимущества, недостатки и оптимальные сферы применения данных принципов отбора показаний к паллиативной помощи.

Нозологический (списочный) принцип привлекает практикующих врачей своей конкретностью и кажущейся быстротой отбора. Однако такой подход не способен учесть все разнообразие форм и стадий болезни, а также не учитывает ее социальные аспекты.

Выбор показаний к паллиативной помощи с учетом прогнозируемой траектории болезни (прогностически-функциональный принцип отбора) более распространен в международной практике. Он позволяет лучше организовать медико-социальную работу с пациентами, чья патология различна по патогенезу, но сходна по принципам организации помощи, прогнозу и характеру психосоциальных проблем семьи и больного.

Динамика и структура заболеваемости детского населения России, потенциально обуславливающей потребность в паллиативной помощи, изучена на основании анализа официальных данных общей заболеваемости детей в возрасте 0–14 лет и подростков в возрасте 15–17 лет в разрезе 8 федеральных округов

* Искусственная вентиляция легких.

и 83 субъектов Российской Федерации. Использовались данные Росстата [10] и статистических сборников, публикуемых на сайте ФБГУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России [11] за период 2010–2014 гг.

Отбор заболеваний, потенциально обуславливающих потребность в паллиативной помощи среди детского населения, основывался на показаниях к педиатрической паллиативной помощи Европейской ассоциации паллиативной помощи (EAPR, 2009) [12] и нозологических критериях направления на педиатрическую паллиативную помощь из рекомендаций Center to Advance Palliative Care (CAPC) [13].

В соответствии с рекомендациями EAPR (2009) к основным группам показаний, при которых пациент подлежит направлению в организацию, оказывающую педиатрическую паллиативную помощь, относили: 1) жизнеугрожающие состояния, для которых существует куративное лечение, но оно может оказаться безуспешным; 2) состояния, требующие длительных периодов интенсивного лечения для пролонгирования жизни, но преждевременная смерть остается возможной; 3) прогрессирующие состояния без возможностей куративного лечения, терапия которых является паллиативной с момента установления диагноза; 4) необратимые, но не прогрессирующие состояния с тяжелой инвалидностью и подверженностью пациента осложнениям.

Нозологические критерии (абсолютные и относительные) направления на оказание педиатрической паллиативной помощи были следующие: онкологические, пульмонологические, генетические, неврологические/нервно-мышечные/нейродегенеративные, метаболические, инфекционные, ортопедические, нефрологические, гастроэнтерологические, неонатальные, кардиологические и реанимационные.

Основные тенденции процесса изучали визуально путем графического анализа диаграммы и моделирования трендов. Анализ динамики и структуры заболеваемости (потенциально обуславливающей потребность в паллиативной помощи) проводился на основании нозологических форм, которые были представлены в материалах официальной статистики. При этом использовались абсолютные показатели случаев заболеваемости. В табл. 1 показаны классы болезней, включающие нозологические формы заболеваний, наиболее часто являющихся показанием для перевода пациента в систему паллиативной помощи.

Наибольшее число случаев (58,3%) указанной заболеваемости относилось к врожденным аномалиям, деформациям и хромосомным нарушениям – врожденные аномалии системы кровообращения, нервной системы, врожденный ихтиоз, нейрофиброматоз. На втором месте по частоте (18,1%) находились нозологические формы, относящиеся к классу болезней нервной системы, – неврологические,

Таблица 1. Структура нозологических форм заболеваний, потенциально обуславливающих потребность в паллиативной помощи, по классам болезней (%)

Классы болезней	Доля, %	Нозологические формы
Инфекционные заболевания	0,8	ВИЧ-инфекция, туберкулез
Новообразования	0,5	Злокачественные новообразования
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	2,1	Галактоземия, болезнь Гоше, мукополисахаридозы, муковисцидоз, фенилкетонурия, гемофилия, гиперфункция гипофиза, гипопитуитаризм
Болезни нервной системы	18,1	Воспалительные болезни ЦНС, системные атрофии, поражающие преимущественно ЦНС, другие дегенеративные болезни ЦНС, демиелинизирующие болезни ЦНС, мышечная дистрофия Дюшенна, церебральный паралич
Болезни системы кровообращения	5,9	Хронические ревматические болезни сердца; кардиомиопатия; ишемические болезни сердца; субарахноидальное кровоизлияние; внутримозговое и другое внутричерепное кровоизлияние; инфаркт мозга; инсульт; не уточненный как кровоизлияние или инфаркт; тромбоз портальной вены
Болезни органов дыхания	0,2	Интерстициальные, гнойные легочные болезни, другие болезни плевры
Болезни органов пищеварения	12,0	Неинфекционный энтерит
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	0,9	Системные поражения соединительной ткани
Болезни мочеполовой системы	0,3	Почечная недостаточность
Перинатальные состояния	0,9	Экстремально низкая масса тела при рождении
Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	58,3	Врожденные аномалии системы кровообращения, врожденные аномалии развития нервной системы, врожденный ихтиоз, нейрофиброматоз

нервно-мышечные и нейро-дегенеративные заболевания. Далее по распространенности располагались болезни органов пищеварения (12%) и системы кровообращения (5,9%). Среди последних значимыми представляются кардиомиопатии и хронические ревматические болезни сердца.

Довольно большую долю (2,1%) составляли болезни, объединенные в группу метаболических нарушений, в которую вошли некоторые нозологические формы классов «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» и «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ». Среди них — нарушения обмена галактозы (галактоземия), глюкозаминогликанов (мукополисахаридозы), муковисцидоз, болезнь Гоше, фенилкетонурия и др.

Нозологические формы заболеваний, потенциально обуславливающих потребность в паллиативной помощи, других классов болезней составляли не более 1%. Среди них значимыми являются такие инфекционные заболевания, как туберкулез и ВИЧ-инфекция (0,8%), злокачественные новообразования (0,5%), системные поражения соединительной ткани (0,9%).

Класс болезней «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» в официальной статистике не расшифровывается. Однако с 2012 г., согласно приказу Минздравсоцразвития России №1687н от 27 декабря 2011 г. «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи», в отечественной перинатологии и родовспоможении стали регистрироваться дети, родившиеся с массой тела менее 1000 г (экстремально низкая масса тела), которые в большинстве своем нуждаются в паллиативной помощи. В связи с этим был проведен анализ частоты рождения и выживания

таких детей в раннем неонатальном периоде. Следует отметить, что на долю экстремально низкой массы тела при рождении среди изучаемых нозологических форм приходится 0,9%.

Кроме вышеуказанных заболеваний, были включены интерстициальные, гнойные легочные болезни, другие болезни плевры (0,2%) и почечная недостаточность (0,3%).

За период 2010–2014 гг. по большинству нозологических форм произошло уменьшение числа случаев заболевания детей в возрасте 0–17 лет. Вместе с этим увеличилась распространенность ряда заболеваний в основном за счет детского населения в возрасте 0–14 лет (табл. 2). Наиболее высокий темп роста (на 47,4%) был установлен в динамике дегенеративных болезней ЦНС, почти на одну треть увеличилась распространенность случаев ВИЧ-инфекции (на 31,3%), мукополисахаридозов (на 30,1%) и рождения детей с экстремально низкой массой тела (на 32%).

Особое внимание следует обратить на рост числа ВИЧ-инфицированных детей: с 1012 в 2010 г. до 1267 в 2014 г. Более половины этих случаев формируется двумя федеральными округами (ФО) — Сибирским (31,4%) и Приволжским (22,6%). Вместе с этим на Дальневосточный ФО приходится только 0,9% эпизодов заболеваемости.

Рост числа случаев рождения детей с экстремально низкой массой тела за анализируемый период происходил поступательно — с 4724 в 2010 г. до 6740 в 2014 г. (рис. 1). Следует отметить, что при этом процесс не сопровождался увеличением числа смертельных исходов, а даже наметилась тенденция к снижению числа умерших детей данной весовой категории в раннем неонатальном периоде — с 2299 в 2010 г. до 2056 в 2014 г. (на 10,6%). Можно полагать, что происходит

Таблица 2. Темпы роста распространенности заболеваний, потенциально обуславливающих потребность в паллиативной помощи, за период 2010–2014 гг. (%)

Нозологические формы	Возрастная группа		
	0–17 лет	0–14 лет	15–17 лет
ВИЧ-инфекция	31,3	27,0	11,6
Мукополисахаридозы	30,1	26,6	50,0
Муковисцидоз	9,8	11,6	-
Гипопитуитаризм	19,6	4,4	45,7
Фенилкетонурия	15,3	18,1	-
Дегенеративные болезни ЦНС	47,4	52,0	29,4
Демиелинизирующие болезни ЦНС	23,0	31,8	-
Мышечная дистрофия Дюшенна	7,0	10,6	-
Церебральный паралич	7,3	8,8	-
Системные поражения соединительной ткани	25,5	37,7	-
Экстремально низкая масса тела при рождении	32,0	32,0	-
Врожденные аномалии системы кровообращения	18,1	20,3	-

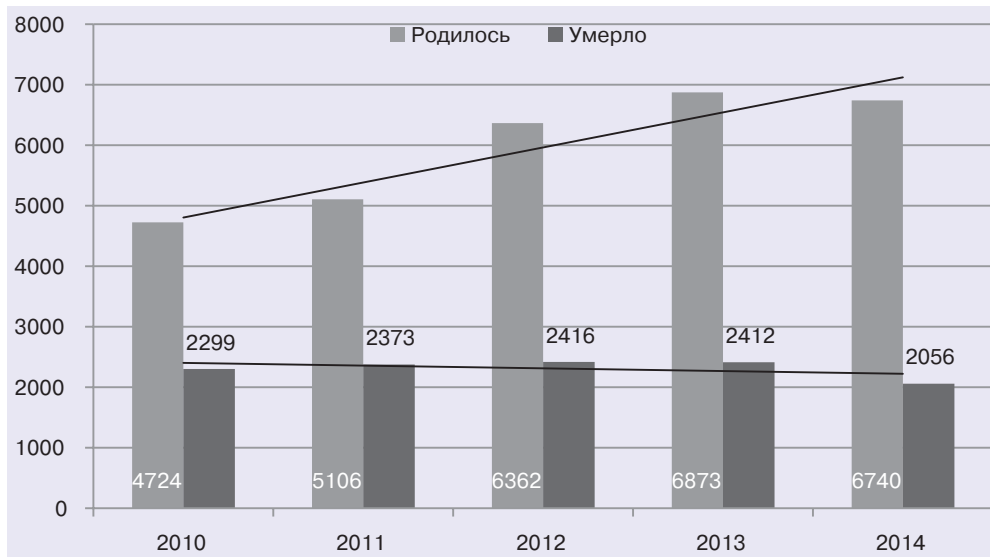


Рис. 1. Динамика численности родившихся и умерших детей с экстремально низкой массой тела в РФ (составлено автором).

«накопление» числа детей с экстремально низкой массой тела, нуждающихся в паллиативной помощи.

Среди других нозологических форм заболеваний, потенциально обуславливающих потребность в паллиативной помощи, следует отметить рост случаев системных поражений соединительной ткани (на 25,5%), демиелинизирующих болезней ЦНС (на 23%) и врожденных аномалий системы кровообращения (на 18,1%), который был достоверным. R^2 (коэффициент аппроксимации) соответственно составлял 0,913; 0,365 и 0,903.

В паллиативной помощи большое внимание уделяется больным со злокачественными новообразованиями. В Российской Федерации общая заболеваемость данной патологией — около 4 тыс детей в возрасте 0–17 лет. Как показано на рис. 2, за период 2010–2014 гг. число случаев злокачественных ново-

образований в данной возрастной группе снизилось на 340 (на 8,6%). Наибольшая доля случаев злокачественных новообразований у детей в возрасте 0–17 лет приходится на Центральный (24,7%) и Приволжский (21,9%) ФО. В единичных случаях (4,4%) данные заболевания регистрируются в Дальневосточном ФО.

В связи с отсутствием данных по отдельным нозологическим формам в официальной статистике неохваченными остается не только класс болезней «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде», но и класс болезней «Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин», которые очень обширны и сложны по структуре.

Таким образом, анализ данных официальной статистики по заболеваемости, потенциально обуславливающей потребность в паллиативной помощи,

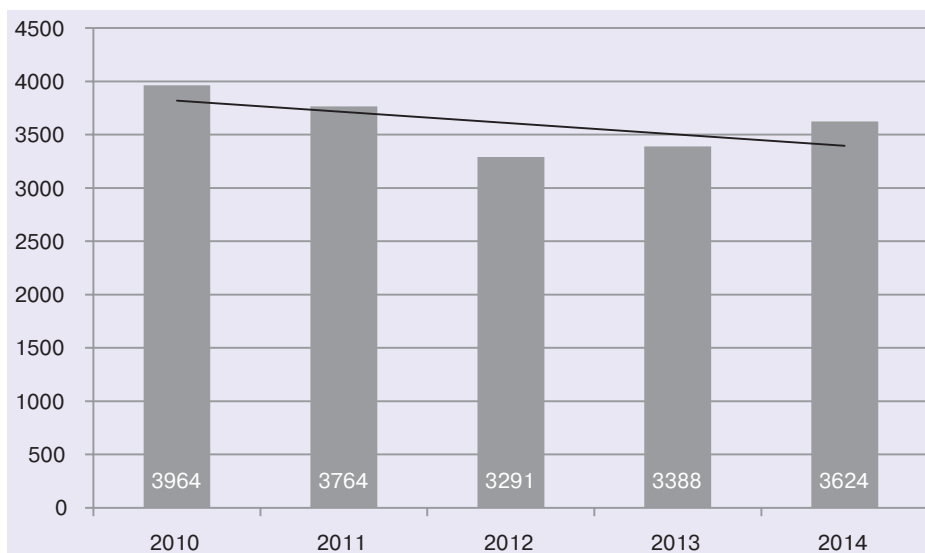


Рис. 2. Злокачественные новообразования у детей в возрасте 0–17 лет в РФ (составлено автором).

по классам болезней позволяет получить представление о динамике и структуре нозологических форм и использовать эту информацию для планирования, финансирования и предоставления помощи этим детям и их семьям. Однако отсутствие унифицированной, точной и постоянно обновляемой информации о численности населения данной возрастной группы детей, нуждающихся в паллиативной помощи, является препятствием в развитии и организации указанного вида помощи.

Установлено, что в настоящее время отмечены значительные темпы роста распространенности ряда заболеваний (в основном за счет детского населения в возрасте 0–14 лет): дегенеративных болезней ЦНС, ВИЧ-инфекции, мукополисахаридозов и рождения детей с экстремально низкой массой тела. Среди других нозологических форм, потенциально обуславливающих потребность в паллиативной помощи, следует отметить достоверное увеличение случаев системных поражений соединительной ткани, демиелинизирующих болезней ЦНС и врожденных аномалий системы кровообращения. Это не противоречит данным

литературы, свидетельствующим, что в связи со значительным снижением младенческой и детской смертности, повышением выживаемости глубоко-недоношенных детей, внедрением высокотехнологичных методик лечения ранее инкурабельных заболеваний в последнее десятилетие увеличивается количество детей-инвалидов с ограничивающими срок жизни заболеваниями [14–17].

Выявлены региональные особенности распространенности и тенденций в динамике заболеваемости по указанным нозологическим формам, что также следует учитывать при организации детской паллиативной помощи на местах.

Можно полагать, что развитие служб паллиативной помощи, внедрение элементов паллиативного подхода в педиатрическую практику с момента установления диагноза заболевания, которое может привести к сокращению продолжительности жизни, на всех уровнях оказания медицинской помощи будет способствовать повышению ее эффективности и улучшению качества жизни множества детей с тяжело протекающими хроническими заболеваниями.

Конфликт интересов не представлен.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Хартия прав умирающего ребенка (Триестская хартия). М 2016; 92. (A charter of the rights of the dying child (The Trieste charter). Moscow, 2016; 92 (in Russ.))
- <http://rsmu.ru/335>.
- Винярская И.В., Устинова Н.В., Баранов А.А. и др. Основные принципы концепции развития паллиативной помощи детям и подросткам. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2015; 23: 1: 46–50. (Vinjarskaja I.V., Ustinova N.V., Baranov A.A. et al. Basic principles of the concept of development of palliative care to children and teenagers. Problemy social'noj gigieny, zdavoohranenija i istorii mediciny 2015; 23: 1: 46–50 (in Russ.))
- Вайнилович Е.Г., Легкая Л.А., Горчакова А.Г., Буркин П.С. Международные принципы организации паллиативной помощи детям. Здравоохранение (Минск) 2015; 5: 22–27. (Vajnilovich E.G., Legkaja L.A., Gorchakova A.G., Burykin P.S. International principles of the organization of palliative care to children. Zdravoohranenie (Minsk) 2015; 5: 22–27 (in Beloruss.))
- The International Children's Palliative Care Network. Palliative Care for Children Living with Non-Communicable Diseases – An ICPCN Position Paper. 2013. URL: www.icpcn.org.uk
- WHO Global Atlas of Palliative Care at the End of Life, World Health Organization. 2014; URL: http://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdf
- Lenton S., Goldman A., Eaton N., Southall D. Development and epidemiology. Oxford Textbook of Palliative Care for Children, 1st Edition. A. Goldman, R. Hain, S. Liben (eds). Oxford: Oxford University Press 2006; 3–13.
- ICPCN. Children's palliative care: a maternal and child health issue. An ICPCN briefing paper. ICPCN, 2012; URL: <http://www.icpcn.org/wp-content/uploads/2013/07/>
- ICPCN_Health_Position_paper_on_Maternal_and_Child_Health.pdf
- Noyes J., Tudor R., Hastings R. et al. Evidence-based planning and costing palliative care services for children: novel multi-method epidemiological and economic exemplar. BMC Palliative Care 2013; 12: 18.
- База данных. Население. Здравоохранение. URL: www.gks.ru (Database. Population. Health care. URL: www.gks.ru (in Russ.))
- Статистика. Заболеваемость населения. URL: vestlink@net.ru (Statistics. Diseases incidence in population. URL: vestlink@net.ru)
- ACT. A Guide to the Development of Children's Palliative Care Services. ACT (Association for Children's Palliative Care). Bristol, 2009; 120.
- www.dcpcc.org
- Sankila R., Martos Jiménez M.C., Miljus D. et al. Geographical comparison of cancer survival in European children: report from the ACCIS project. Eur J Cancer 2006; 42: 1972–1980.
- UNICEF. Committing to Child Survival: A Promise Renewed – Progress Report 2013. UNICEF 2013; 56.
- Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Зелинская Д.И., Терleckая Р.Н. Инвалидность детского населения России. М: Центр развития межсекторальных программ 2008; 240. (Baranov A.A., Al'bickij V.Yu., Zelinskaja D.I., Terleckaja R.N. Disability of the children's population of Russia. Moscow: Centr razvitiya mezhsektoral'nyh programm 2008; 240 (in Russ.))
- Альбицкий В.Ю., Терleckая Р.Н. Младенческая смертность в Российской Федерации в условиях новых требований к регистрации рождения. М: ПедиатрЪ 2016; 88. (Al'bickij V.Yu., Terleckaja R.N. Infantile mortality in the Russian Federation in the conditions of new requirements to registration of the birth. Moscow: Pediatr 2016; 88 (in Russ.))

Поступила 20.06. 2016
Reseived on 2016.06.20

Генетика умственной отсталости

А.В. Лавров^{1,2}, А.В. Банников¹, А.И. Чаушева¹, Е.Л. Дадали¹¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва;²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Genetics of mental retardation

A.V. Lavrov^{1,2}, A.V. Bannikov¹, A.I. Chausheva¹, E.L. Dadali¹¹Research Center for Medical Genetics, Moscow;²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Умственная отсталость встречается, по разным оценкам, у 1–3% населения. Клинически принято классифицировать умственную отсталость по тяжести, однако нозологическая классификация до сих пор остается нерешенной задачей. От 25 до 50% случаев умственной отсталости являются результатом генетических нарушений на хромосомном или геномном уровне. Известны возможные варианты генетически обусловленных заболеваний — хромосомные, аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, X-сцепленные и многофакторные. В большинстве случаев клинически невозможно заподозрить конкретную причину умственной отсталости. До недавнего времени эта неопределенность не позволяла провести прицельную ДНК-диагностику и пациенты оставались без молекулярного диагноза, а семьи с такими пациентами — без возможности планирования рождения здорового ребенка. С приходом технологий высокопроизводительного параллельного секвенирования стало возможно проводить анализ не только отдельных мутаций или генов, но и целого экзоста и даже генома в клинико-диагностических целях. В обзоре рассмотрены эпидемиологические, клинические и генетические аспекты гетерогенности умственной отсталости. Приведены расчеты числа генов, дефекты которых связаны с умственной отсталостью и показаны перспективы ее диагностики новыми высокопроизводительными методами.

Ключевые слова: дети, умственная отсталость, молекулярно-генетическая диагностика, высокопроизводительное секвенирование, NGS.

Для цитирования: Лавров А.В., Банников А.В., Чаушева А.И., Дадали Е.Л. Генетика умственной отсталости. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 13–20. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-13-20

According to various estimates, mental retardation occurs in 1–3% of the population. Mental retardation is customary to clinically classify in terms of its severity; however, its classification still remains a challenge. Gene or chromosome abnormalities are responsible for 25 to 50% of mental retardation cases. Possible variants of genetically determined disorders are known as chromosomal, autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked, and multifactorial ones. The specific cause of mental retardation cannot be clinically suspected in most cases. Until recently, this uncertainty has not allowed for target DNA diagnosis and the patients have remained without molecular diagnosis, and the families of these patients could not plan the birth of a healthy child. With the advent of a high-performance parallel sequencing technology, it has become possible to analyze not only individual mutations or genes, but whole exome and even genome for clinical and diagnostic purposes. The review considers the epidemiological, clinical, and genetic aspects of the heterogeneity of mental retardation. It gives calculations of the number of genes, defects of which are associated with mental retardation and shows prospects for its diagnosis using the new high-performance diagnostic techniques.

Key words: children, mental retardation, molecular genetic diagnosis, high-performance sequencing, next-generation sequencing.

For citation: Lavrov A.V., Bannikov A.V., Chausheva A.I., Dadali E.L. Genetics of mental retardation. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 6: 13–20 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-13-20

Умственная отсталость является одной из самых распространенных форм инвалидности в мире и встречается у 1–3% населения [1, 2]. Умственная отсталость — врожденная или приобретенная в раннем детском возрасте (до 3 лет) задержка развития психики, проявляющаяся нарушением интеллекта и социальной адаптации.

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Лавров Александр Вячеславович — к.м.н. — зав. лабораторией мутагенеза, Медико-генетического научного центра, доцент кафедры молекулярной и клеточной генетики медико-биологического факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова 117997 Москва, ул. Островитянова, д.1

Банников Артем Владимирович — научн. сотр. лаборатории

Чаушева Алина Ибрагимовна — к.м.н., ст.н.с. лаборатории

Дадали Елена Леонидовна — д.м.н., проф., гл. научн.сотр. научно-консультативного отделения

115478 Москва, ул. Москворечье, д.1

Клинически умственную отсталость принято классифицировать по степени тяжести: легкая, среднетяжелая, тяжелая степень и глубокая [3]. Классификация по этиологическому принципу позволяет выявить 6 типов причин умственной отсталости:

- 1) генетические нарушения;
- 2) пороки развития ЦНС или синдромы множественных пороков развития неизвестного происхождения;
- 3) внешние факторы воздействия в пренатальный период;
- 4) перинатальные расстройства;
- 5) постнатально приобретенные нарушения;
- 6) идиопатическая умственная отсталость [4].

Многие авторы отмечают, что почти в половине всех случаев причины установить не удастся [5, 6], а среди установленных причин лидирует умственная

отсталость при синдроме Дауна и умственная отсталость как следствие алкоголизма [7]. Дети, у родственников которых имеется отставание интеллекта, уже изначально подвергаются большему риску возникновения ряда нарушений психики. Исключительно генетическими причинами обусловлено от 25% [8] до 50% случаев тяжелой умственной недостаточности [9]. При оценке распространенности в популяции средней и тяжелой умственной отсталости ($IQ < 50$) от 0,3 до 0,5% [10] генетически обусловленные случаи имеют частоту не менее 0,7–2,5 на 1000 новорожденных. Очевидно, более правдоподобной является верхняя граница интервала, так как только синдром Дауна дает вклад в частоту умственной отсталости не менее 1 на 700 новорожденных, т.е. 1,4:1000.

В других работах по оценке генетического вклада в причины умственной отсталости получены в целом аналогичные показатели. Например, в недавнем исследовании определяли вклад генетических факторов в умственную отсталость у детей в возрасте от 2 до 4 лет [11]. Под наблюдением находился 4231 ребенок и 214 из них были включены в исследование. По итогам наблюдений и с учетом различных обстоятельств в окончательное исследование вошел 151 ребенок с умственной отсталостью, причины которой были: экологические факторы ($n=67$), неонатальные осложнения ($n=20$), следствие других заболеваний ($n=14$), идиопатические ($n=19$) и генетические ($n=31$). Авторы отмечают, что умственная отсталость, вызванная генетическими причинами, в их исследовании составила 20,5%, что согласуется с данными других авторов о генетических причинах умственной отсталости (15–50%) [12–16]. Распространенность генетически обусловленной умственной отсталости в исследуемой когорте составила 0,82% по оценке авторов [11], т.е. 8,2 на 1000 новорожденных, общая распространенность умственной отсталости – 3,56%.

Эпидемиология и классификация генетически обусловленной умственной отсталости

Генетически обусловленная умственная отсталость встречается при трех группах заболеваний:

- хромосомные;
- моногенные;
- многофакторные.

К группе *хромосомных болезней* относятся все случаи умственной отсталости с доказанными хромосомными абберациями, включая трисомии по хромосомам 21, 18, 13, синдромы Ангельмана, Прадера–Вилли, Вильямса, кошачьего крика и другие микроделеционные синдромы.

К группе *моногенных заболеваний* относят случаи умственной отсталости, сопровождающей болезни, вызванные генными мутациями. Тип наследования при этом может быть аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным, X-сцепленным и митохондриальным. Например, к этой группе причисляют

умственную отсталость при туберозном склерозе, фенилкетонурии, болезни Тея–Сакса, синдроме Смита–Лемли–Опица, синдроме Мартина–Белла, синдроме MELAS.

К группе *многофакторных заболеваний* относят случаи умственной отсталости с семейной интеллектуальной инвалидностью и дефектами нервной трубки. Умственная отсталость при этом развивается в результате гипоксии и травм в неонатальном периоде при наличии предрасположенности, оценить которую в настоящее время невозможно, так как формирование головного мозга обусловлено многими генами, а полиморфизмы в них имеют различные популяционные частоты и разную функциональную роль, что затрудняет поиск корреляций фенотипа с генотипом.

Оценки распространенности и заболеваемости крайне противоречивы и неполны. Хромосомная патология и синдромальные формы занимают первое место в структуре умственной отсталости. Самой частой причиной генетически обусловленной умственной отсталости является синдром Дауна с частотой 1:700–800 новорожденных [17]. Также вносят свой вклад и другие частые синдромы: синдром Эдвардса (трисомия хромосомы 18) – 1:6000–8000 и синдром Патау (трисомия хромосомы 13) – 1:7800–14000. По-видимому, существенный вклад в структуру умственной отсталости вносят микроделеционные синдромы, однако точно оценить их значение пока не удастся. С одной стороны, методы их диагностики остаются дорогими и данных недостаточно для оценки частоты, с другой стороны, микроделеции нередко встречаются в норме [18, 19], что затрудняет определение их этиологической роли в умственной отсталости. Примеры хорошо изученных синдромов, связанных в части случаев с делецией фрагмента хромосомы 15, – синдром Прадера–Вилли с частотой 1:10 000–30 000 новорожденных [20] и синдром Ангельмана с частотой 1:10 000–20 000 новорожденных [21]. От 5,1 до 6,8% случаев среднетяжелой и тяжелой синдромальной умственной отсталости могут быть связаны с субтеломерными перестройками [22].

Среди моногенных и предположительно моногенных случаев лидирует X-сцепленная умственная отсталость, которая является второй по частоте после синдрома Дауна формой умственной отсталости, ее частота составляет 1:1000 новорожденных мальчиков [23]. Вероятно, X-сцепленная умственная отсталость составляет 8–12% случаев умственной отсталости у мальчиков [10, 24, 25]. По данным R. Lehrke [26], X-сцепленная умственная отсталость является наиболее распространенной причиной моногенной умственной отсталости, затрагивающей в основном мужчин. У женщин-носителей мутации в некоторых случаях в результате инактивации хромосомы с нормальным аллелем может развиваться мягко выраженная умственная недостаточность [27, 28]. Наиболее

распространенная форма X-сцепленной умственной отсталости — синдром ломкой хромосомы X [24].

X-сцепленная умственная отсталость является одной из самых изученных форм. G. Neri и P. Chiurazzi на протяжении 17 лет (1990–2007) опубликовали 7 обзоров и в последнем из них перечислили 215 форм X-сцепленной умственной отсталости [23]. В зависимости от клинических проявлений авторы выделили 149 случаев со специфическими клиническими данными (98 синдромов и 51 нервно-мышечное состояние) и 66 неспецифических форм. Также авторы перечислили 82 гена на хромосоме X, мутации в которых были обнаружены хотя бы в одной семье с несколькими больными умственной отсталостью [23].

У девочек частой причиной умственной отсталости является синдром Ретта [29], частота которого составляет 1 на 10 000–15 000 девочек, а в отдельных регионах — 1 на 3000 [29–31]. Это позволяет говорить о синдроме Ретта как об одной из наиболее частых причин умственной отсталости у девочек.

Среди аутосомно-доминантных заболеваний, сопровождающихся умственной отсталостью, одной из частых причин является туберозный склероз — 1:30 000–50 000 новорожденных [32], что составляет 0,5% от числа случаев тяжелой умственной отсталости. Умственная отсталость при туберозном склерозе наблюдается в 48% случаев [33] и варьирует от умеренной до глубокой степени. Унаследованные формы туберозного склероза встречаются в 28% случаев, таким образом, внося вклад в семейную умственную отсталость.

Фенилкетонурия является распространенной аутосомно-рецессивной болезнью, приводящей к умственной отсталости. В странах с отсутствующей программой национального неонатального скрининга это заболевание является основной причиной аутосомно-рецессивной умственной отсталости [34]. В России и других странах с внедренным неонатальным скринингом, благодаря своевременной диагностике и профилактике, фенилкетонурия потеряла свою роль в развитии аутосомно-рецессивной умственной отсталости. Однако на данный момент насчитывают не менее 150 генов, мутации в которых могут приводить к несиндромальной аутосомно-рецессивной умственной отсталости [35]. Список этих генов постоянно расширяется и обновляется.

По данным авторов обзора о генетике рецессивной умственной отсталости, такие формы в европейских странах составляют 13–24% от общего числа случаев умственной отсталости [36]. В странах, где близкородственные браки являются обычным явлением, аутосомно-рецессивные заболевания встречаются чаще, соответственно доля таких случаев умственной отсталости выше. В странах Ближнего Востока в семьях с умственной отсталостью аутосомно-рецессивные варианты встречаются почти в 3 раза чаще среди инбредных браков, чем в неинбредных [37]. В некоторых странах аутосомно-рецессивная

умственная отсталость наблюдается в 32% консультируемых семей [38] и таким образом является наиболее распространенной причиной интеллектуальной недостаточности.

Выше перечислены наиболее изученные и распространенные синдромы и заболевания, сопровождающиеся умственной отсталостью. Однако считается, что основную долю генетической умственной отсталости по-прежнему диагностировать не удастся, так как генные мутации и тонкие хромосомные перестройки играют главную роль в этиологии интеллектуальной недостаточности [24]. При этом каждая отдельная мутация и перестройка встречается редко, и поэтому их диагностика до последнего времени была невозможна. Сложности с детальной оценкой эпидемиологических данных по умственной отсталости отражены в таблице. Противоречивость и разрозненность эпидемиологических данных не позволяет рассчитать вклад редких мутаций в генетическую структуру умственной отсталости. Оценка значимости мутаций осложняется еще и тем, что в клинической практике установить точный диагноз генетически обусловленной умственной отсталости зачастую невозможно. Такие случаи относят к синдромальной недифференцированной умственной отсталости (при наличии признаков синдромальной патологии) или к изолированной умственной отсталости (когда никаких других специфических симптомов наследственной патологии выявить не удастся).

Гены, вовлеченные в развитие умственной отсталости

С целью систематизации генетических причин умственной отсталости мы провели поиск по базе данных OMIM по ключевой фразе «mental retardation» и получили 2224 записи (на 05 сентября 2016 г.) [39]. При этом часть записей — так называемые фенотипы, а часть — гены. Многие записи генов имеют по несколько связанных записей фенотипов, из-за плейотропного действия генов. Встречаются фенотипы в развитии которых играют роль более одного гена. Кроме того, многие фенотипы объединены в фенотипические серии — генокопии, некоторые из них до сих пор не картированы до уровня гена. Все это затрудняет оценку точного числа генов, связанных с умственной отсталостью. Мы соотнесли информацию из разных записей OMIM и построили сводную таблицу всех фенотипов и генов, связанных с умственной отсталостью (mental retardation), а также дополнили ее связями с фенотипическими сериями и подразделом OMIM — «клинический синопсис» (Clinical synopsis), в котором в стандартизированной форме описан фенотип. Удалось выявить 632 гена, которые имеют связь с умственной отсталостью. Из них 474 связаны с 576 фенотипами с умственной отсталостью. А 158 генов не имеет связанных с ними фенотипов OMIM с описанием умственной отсталости.

Таблица. Частота отдельных форм умственной отсталости (УО)

Форма УО	Оценка по источнику	Частота среди новорожденных*
УО	1–3% населения [1; 11]	10–35:1000
Средняя и тяжелая УО (IQ<50)	0,3–0,5% населения [10]	3–5:1000
Генетическая УО	25–50% от тяжелой УО [8, 9] 20,5% от общей УО у новорожденных и 0,82% от числа новорожденных [11]	0,7–2,5:1000 8,2–1000
Синдромальная УО	Собственная оценка: ~2:1000*	~2:1000**
Синдром Дауна	1:700 новорожденных [7]	1,4:1000
синдром Эдвардса	1:6000–8000 новорожденных	0,13–0,17:1000
синдром Патау	1:7800–14 000 новорожденных	0,07–0,13:1000
синдром Прадера-Вилли; синдром Ангельмана	1:10 000–30 000 новорожденных [20] 1:10 000–20 000 новорожденных [21]	0,03–0,1:1000 0,05–0,1:1000
Микроделеции	Собственная оценка: <0,03:1000**	<0,03:1000#
Субтеломерные перестройки	7% синдромальной УО [22]	~0,14:1000
ХсцУО	1:1000 новорожденных мальчиков [23] 8–12% от УО у мальчиков [10]	0,5:1000
FRAX	1–2% от УО [22]	0,1–0,7:1000
Синдром Ретта	1:10 000–15 000 девочек [29–31]	0,07–0,1:1000
Туберозный склероз	1:30 000 – 50 000 [32]	0,02–0,03:1 000

Примечание. Жирным шрифтом выделены частоты среди новорожденных по опубликованным данным, светлым шрифтом – частоты среди новорожденных, пересчитанные исходя из других опубликованных эпидемиологических показателей.

* – Эпидемиологические данные приведены к единому виду для удобства сравнительной оценки распространенности различных форм УО.

** – Суммированы частоты частых хромосомных синдромов с УО и дополнены 7% субтеломерных перестроек.

– Одни из самых изученных микроделений – синдром Прадера-Вилли и Ангельмана, частота остальных микроделений меньше частоты этих синдромов.

В дополнение к ним удалось выявить еще 545 генов, ассоциированных с умственной отсталостью, и, таким образом, общее число генов, предположительно связанных с развитием умственной отсталости, составило 1177. Из 2224 записей 289 являлись фенотипами умственной отсталости, для которых связь с каким-либо геном не установлена. Многие фенотипы в OMIM объединены в так называемые фенотипические серии (PS). Существует 7 серий таких фенотипов: аутосомно-доминантная умственная отсталость (PS156200) – 47 фенотипов; аутосомно – рецессивная (PS249500) – 50 фенотипов; X-сцепленная синдромальная (PS309510) – 40 фенотипов; X-сцепленная несиндромальная (PS309530) – 47; синдром алопеции с умственной отсталостью (PS203650) – 3; умственная отсталость с мозжечковой атаксией (PS224050) – 4; синдром гиперфосфатазии с умственной отсталостью (PS239300) – 6. Для 1016 фенотипов имеются данные клинического синопсиса, и такая таблица может служить подспорьем в работе как врача-генетика при осмотре больного, так и врача-лаборанта генетика при анализе результатов массового параллельного секвенирования генов, связанных с умственной отсталостью,

или экзомных данных (таблица с дополнительными материалами доступна по адресу <http://ngs.med-gen.ru/MentalRetardationSuppl.xlsx>).

Анализ обогащения с помощью web-сервиса Enrichr [40, 41] по данным генам позволил оценить, в какие клеточные процессы и структуры они вовлечены. Анализ обогащения оценивает, насколько больше генов из анализируемого списка относится к процессу, функции или клеточной структуре по сравнению с тем, как это могло бы быть со случайно выбранными генами. Большая группа генов (рис. 1, а) участвует в эмбриональном морфогенезе (GO:0048598*, GO:0048562, GO:0009887), метаболизме аминокислот (GO:0006520, GO:1901605, GO:0008652), поведении (GO:0007610, GO:0044708, GO:0030534), восприятии (GO:0050890), запоминании (GO:0007611, GO:0007612). При этом среди анализируемых генов достоверно больше, чем можно ожидать при случайном распределении, генов, кодирующих белки, вовлеченные в работу митохондрий (митохондрии – GO:0005739, митохон-

* Здесь и далее указаны номера по каталогу Консорциума онтологии генов (<http://geneontology.org>)

дриальный матрикс — GO:0005759, мембрана митохондрий — GO:0005743, GO:0044455 и GO:0031966, комплекс дыхательной цепи — GO:0005747) и формирование хроматина (GO:0000790, GO:0000785, GO:0044454). Среди функций, в которые вовлечены отобранные гены, больше всего обогащены те, которые связаны с регуляцией транскрипции, и NADH-ассоциированные функции (рис. 1,б). Следует также отметить, что по классификации органов и тканей атласа генов человека в первой десятке наиболее значимо обогащенных тканей находятся фетальный мозг, префронтальная кора головного мозга, миндалевидное тело, верхний шейный ганглий и мозжечок, а также печень, почки, плацента и сердце — органы, от работы которых в первую очередь зависит правильное развитие и функционирование мозга. Больше всего генов (147) находится на хромосоме X, что подтверждает наиболее значимую роль X-сцепленных форм в структуре умственной отсталости.

Представленные данные говорят о том, что генетическая структура причин умственной отсталости не позволяет выявить наиболее часто встречающиеся гены (и тем более мутации), анализ которых мог бы лечь в основу молекулярно-генетической диагностики. За исключением нескольких хорошо изученных форм умственной отсталости диагноз возможно поставить, только проведя секвенирование сотен генов, что достижимо с использованием технологий высокопроизводительного параллельного секвенирования.

Клинический полиморфизм, генетическая гетерогенность и диагностический алгоритм при умственной отсталости

Умственная отсталость часто ассоциирует с психиатрическими и неврологическими расстройствами. По разным оценкам, от 14 до 39% людей с интеллектуальной недостаточностью имеют сопутствующие психиатрические диагнозы. У многих пациентов с умственной отсталостью (5,5–35%) встречается эпилепсия [42]. В некоторых случаях это позволяет определять умственную отсталость как следствие таких

заболеваний и проводить молекулярно-генетическую диагностику, например, используя имеющиеся панели для эпилепсии [43].

Наиболее полное исследование клинических проявлений хронических заболеваний у детей с умственной отсталостью было опубликовано В. Oeseburg и соавт. в 2011 г. [42]. Проведен систематический обзор 31 статьи, отобранной из 2994 включенных в первоначальный анализ. Авторы сделали заключение, что при умственной отсталости у детей наблюдают как минимум 18 различных хронических заболеваний, многие из которых сами включают умственную недостаточность как один из симптомов (например, синдром Дауна), а другие рассматриваются как сопутствующие (например, аутизм). Авторы выявили 6 наиболее часто встречающихся хронических заболеваний у детей с умственной отсталостью: эпилепсия (22%), детский церебральный паралич (19,8%), тревожные расстройства (17,1%), оппозиционно-вызывающее расстройство (12,4%), синдром Дауна (11,0%) и аутизм (10,1%) [42].

Данная работа подчеркивает, что основная сложность в диагностике умственной отсталости заключается в том, что последняя является не нозологической единицей, а сложным симптомокомплексом, характерным для крайне гетерогенной группы болезней, которые имеют разнообразную и сложно классифицируемую структуру клинических проявлений и сопутствующих хронических заболеваний. Это означает, что направляющий диагноз «умственная отсталость» не позволяет проводить целевой поиск мутаций в конкретном гене или небольшой группе генов. Напротив, мутации необходимо искать по всему перечню генов, связанных с умственной отсталостью. Анализируя потенциальные мутации в таких генах, необходимо опираться на описания аналогичных случаев и знания о функциональной роли генов с обнаруженными мутациями и искать у обследуемого больного клинические проявления, укладывающиеся в патогенетическую модель повреждения того или иного гена.

Такой подход является также более выгодным с экономической точки зрения. Были показаны преиму-

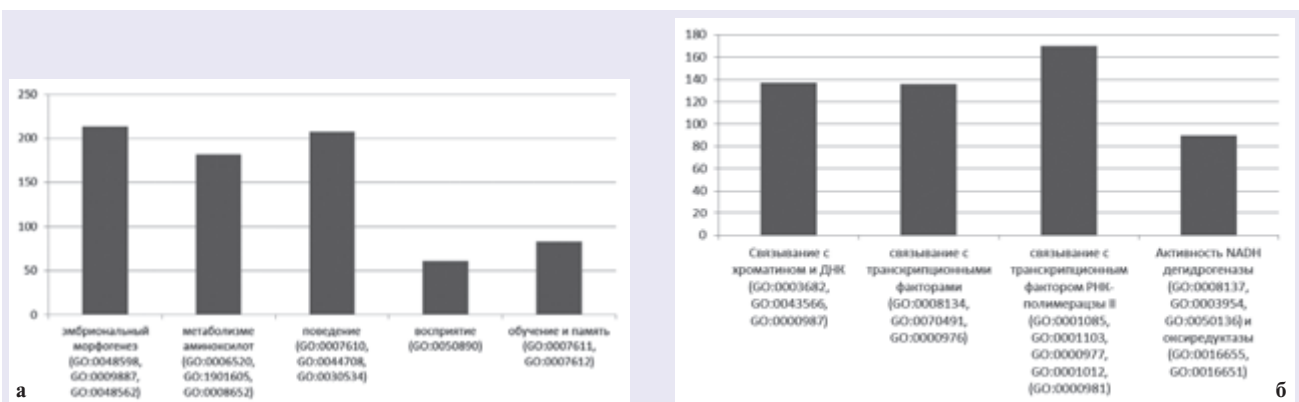


Рис. 1. Распределение генов, связанных с умственной отсталостью, по биологическим процессам в клетке (а) и по функциональным группам (б) в терминологии Консорциума по онтологии генов (Gene Ontology Consortium).

щества технологий высокопроизводительного секвенирования при проведении клинико-экономической оценки диагностической значимости традиционной комплексной клинической диагностики с последующим таргетным молекулярно-генетическим исследованием в условиях рутинного медико-генетического консультирования [12]. Авторы проанализировали данные пациентов, обратившихся за консультацией генетика. У 46% из них генетический диагноз был установлен в первое обращение, опираясь на традиционный клинический подход. Однако в остальных случаях повторные обращения и последовательные назначения анализов на отдельные гены и заболевания резко повышали стоимость диагностического поиска: средний расход для лабораторных исследований в недиагностированной группе составил \$ 4720, а для пациентов с диагнозом — \$ 3285. Авторы показали, что при ожидаемом диагностическом успехе высокопроизводительного секвенирования 50% его применение уже после первого клинического визита при неустановленном генетическом расстройстве приведет к значительной экономии средств и при этом позволит в целом повысить долю случаев с установленным молекулярно-генетическим диагнозом [12]. На основании своих данных авторы предложили схему диагностического поиска, которую можно с поправками применить к диагностике умственной отсталости (рис. 2).

Современные методические подходы к диагностике умственной отсталости

Как следует из предыдущих разделов, наследственные синдромы с умственной отсталостью остаются недифференцированными в связи с отсутствием доступной подтверждающей молекулярно-генетической диагностики. Использование рутинного кариотипирования позволяет выявлять хромосомный дисбаланс размером не менее 3–5 Mb [44]. Широко используемые молекулярно-цитогенетические методы — флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) [45], сравнительную геномную гибридизацию (CGH) [46] и спектральное кариотипирование (SKY) [47], — применяют для обнаружения дополнительных сложных или субмикроскопических нарушений. Однако такие технологии не подходят в качестве рутинного метода диагностики — они или не имеют необходимого разрешения или являются строго специфичными и требуют наличия предварительного клинического диагноза. При этом методы весьма трудоемкие и/или дорогостоящие.

Геномные микрочипы, используемые для оценки наиболее частой причины синдромальной патологии, в том

числе умственной отсталости — изменения числа копий ДНК (CNV), — мощный диагностический инструмент, рекомендуемый в качестве теста первой линии для пациентов с дефицитом интеллекта, расстройствами аутистического спектра и/или множественными врожденными аномалиями [48, 49]. Геномные микрочипы, используемые в клинической практике, обеспечивают полногеномное покрытие для выявления хромосомного дисбаланса с более высоким разрешением по сравнению с рутинным кариотипированием.

В случаях изолированной генетической умственной отсталости отсутствуют показания к анализу хромосомных мутаций и увеличивается шанс наличия моногенного заболевания, обусловленного мутацией в одном из нескольких сотен генов, связанных с умственной отсталостью. В такой ситуации рекомендуется проводить анализ сотен генов или вместо этого — полноэкзомный анализ. В силу технических особенностей создания панелей во многих случаях секвенирование экзона экономически выгоднее секвенирования таргетных панелей генов. Секвенирование экзона человека — эффективный способ увеличения соотношения цена/качество при проведении исследований генома человека. Данный подход позволяет существенно снизить стоимость секвенирования, при этом получить максимум информации, так как для секвенирования берется только 1% всего генома, который содержит большинство известных мутаций, вызывающих наследственные заболевания. В настоящее время стандартные наборы по извлечению из геномной ДНК человека последовательности экзона позволяют получить более 50 млн нуклеотидов. Эти последовательности включают не только экзоны, но и в некоторых случаях небольшие фланкирующие по-

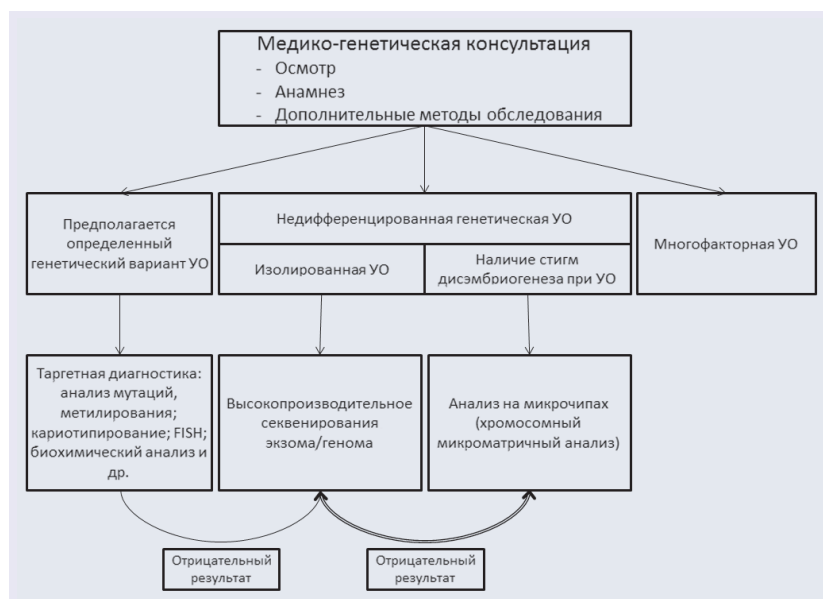


Рис. 2. Алгоритм молекулярно-генетического диагностического поиска при подозрении на генетически обусловленную умственную отсталость (УО) на основе алгоритма, предложенного V. Shashi и соавт. [12].

следовательности, не кодирующие белки. Тем не менее, в целом можно считать, что при секвенировании экзона получают данные о той части генома, которая непосредственного кодирует белки. При этом стоимость секвенирования по сравнению с секвенированием полного генома в несколько раз меньше.

Для целевого секвенирования экзона применяют как метод одновременной амплификации всех необходимых фрагментов (более 290 тысяч пар праймеров используются для проведения полимеразной цепной реакции всего в 12 отдельных пробирках), так и метод гибридизации предварительно фрагментированной ДНК пациента с пулом специально подготовленных зондов, комплементарных экзонам. Секвенирование экзона возможно на всех основных платформах параллельного высокопроизводительного секвенирования: Illumina, Life Technologies, Roche.

Несмотря на некоторые различия технологий, метод параллельного секвенирования имеет общую схему исполнения и состоит из трех основных этапов: 1) подготовка библиотеки ДНК; 2) амплификация ДНК-библиотеки; 3) параллельное секвенирование нескольких сотен тысяч клонов амплифицированной ДНК-библиотеки. Для подготовки библиотеки предварительно амплифицированные или расщепленные фрагменты ДНК лигируют со специальными адаптерами, которые служат матрицей для последующей амплификации и секвенирования библиотеки. На втором этапе молекулы ДНК-библиотеки амплифицируют в эмульсии или на твердой подложке таким образом, что каждая молекула дает пространственно ограниченные клоны идентичных молекул. Это делается для того, чтобы на следующем этапе усилить регистрируемый в ходе секвенирования сигнал от каждой анализируемой молекулы. На третьем этапе десятки миллионов клонов секвенируют одновременно.

Несмотря на впечатляющую производительность данной технологии, она далеко не всегда позволяет найти мутацию, вызвавшую заболевание, что, по всей видимости, связано с нашими неполными знаниями

о функции некодирующей части генома, где могут находиться пока не описанные клинически мутации. Полногеномный анализ также не позволяет установить диагноз в большей части случаев. Так, в одной из работ полногеномное секвенирование у 50 детей с умственной отсталостью и их здоровых родителей выявило 84 однонуклеотидных замены и 8 CNV *de novo*, что позволило диагностировать молекулярную причину заболевания суммарно у 20 пациентов. По мнению авторов, в пересчете на предварительно не отобранную выборку пациентов с интеллектуальной недостаточностью полногеномное секвенирование позволяет установить диагноз в 62% случаев генетически обусловленной умственной отсталости, а мутации *de novo* являются основной причиной тяжелой умственной отсталости [50].

Таким образом, применение как микрочипов, так и экзомного/геномного секвенирования показало, что зачастую вариации числа копий (CNV) и точечные мутации при умственной отсталости являются *de novo*. Это означает, что при данном заболевании пока нет альтернативных методов диагностики, и каждый раз необходимо использовать один из высокопроизводительных методов.

Заключение

В диагностике умственной отсталости существует ключевая проблема сочетания клинического полиморфизма и генетической гетерогенности заболевания. Это ведет к тому, что во многих случаях наследственной умственной отсталости не удается установить мутацию, вызвавшую заболевание, а значит, дать семье информацию о рисках и прогнозах и помочь в планировании семьи. Применение высокопроизводительного секвенирования может существенно увеличить число диагностированных случаев генетической умственной отсталости и существенно повысить эффективность профилактических мероприятий в отягощенных семьях.

Конфликт интересов не представлен.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Leonard H., Wen X. The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 117–134.
- King B.H., Toth K.E., Hodapp R.M., Dykens E.M. Intellectual Disability. In: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. B.J. Sadock, V.A. Sadock, P. Ruiz (eds). 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 3444–3474.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. ВОЗ, Женева. М.: Медицина, 1995; 1: 373–375. (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. WHO, Geneva. Moscow: Meditsina, 1995; 1: 373–375. (in Russ.))
- Komor A.C., Kim Y.B., Packer M.S. et al. Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature* 2016; 61: 5985–5991.
- Schaefer G.B., Bodensteiner J.B. Evaluation of the child with idiopathic mental retardation. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 929–943.
- Curry C.J., Stevenson R.E., Aughton D. et al. Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet* 1997; 72: 468–477.
- Armataz V. Mental retardation: definitions, etiology, epidemiology and diagnosis. *J Sport Health Res* 2009; 1: 2: 112–122.
- Daily D.K., Ardinger H.H., Holmes G.E. Identification and evaluation of mental retardation. *Am Fam Phys* 2000; 61: 1059–1067.
- McLaren J., Bryson S.E. Review of recent epidemiological studies of mental retardation: prevalence, associated disorders, and etiology. *Am J Ment Retard* 1987; 92: 243–254.
- Stevenson R.E., Schwartz C.E., Schroer R.J. Emergence of the concept of X-linked mental retardation. In: *X-linked*

- mental retardation. R.E. Stevenson, C.E. Schwartz, R.J. Schroer. New York: Oxford University Press, 2000; 23–67.
11. Karam S.M., Riegel M., Segal S.L. *et al.* Genetic causes of intellectual disability in a birth cohort: a population-based study. *Am J Med Genet A* 2015; 167: 1204–1214.
 12. Shashi V., McConkie-Rosell A., Rosell B. *et al.* The utility of the traditional medical genetics diagnostic evaluation in the context of next-generation sequencing for undiagnosed genetic disorders. *Genet Med* 2014; 16: 176–182.
 13. González G., Raggio V., Boidi M. *et al.* Advances in the identification of the aetiology of mental retardation. *Rev Neurol* 2013; 57: Suppl 1: S75–83.
 14. Moeschler J.B., Shevell M. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics* 2006; 117: 2304–2316.
 15. Chelly J., Khelfaoui M., Francis F. *et al.* Genetics and pathophysiology of mental retardation. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 701–713.
 16. Hunter A.G. Outcome of the routine assessment of patients with mental retardation in a genetics clinic. *Am J Med Genet* 2000; 90: 60–68.
 17. Weijerman M.E., de Winter J.P. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 1445–1452.
 18. Mather C.A., Qi Z., Wita A.P. False positive cell free DNA screening for microdeletions due to non-pathogenic copy number variants. *Prenat Diagn* 2016; 36: 584–586.
 19. van Bon B.W.M., Mefford H.C., Menten B. *et al.* Further delineation of the 15q13 microdeletion and duplication syndromes: a clinical spectrum varying from non-pathogenic to a severe outcome. *J Med Genet* 2009; 46: 511–523.
 20. Crockett D.J., Ahmed S.R., Sowder D.R. *et al.* Velopharyngeal dysfunction in children with Prader-Willi syndrome after adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78: 10: 1731–1734.
 21. Luk H.M., Lo I.F.M. Angelman syndrome in Hong Kong Chinese: A 20 years' experience. *Eur J Med Genet* 2016; 59: 6-7: 315–319.
 22. Flint J., Knight S. The use of telomere probes to investigate submicroscopic rearrangements associated with mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 2003; 13: 3: 310–316.
 23. Chiurazzi P., Schwartz C.E., Gecz J., Neri G. XLMR genes: update 2007. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 4: 422–434.
 24. Ropers H.-H., Hamel B.C.J. X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 1: 46–57.
 25. Chiurazzi P., Hamel B.C., Neri G. XLMR genes: update 2000. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 2: 71–81.
 26. Lehrke R. Theory of X-linkage of major intellectual traits. *Am J Ment Defic* 1972; 76: 6: 611–619.
 27. Amos-Landgraf J.M., Cottle A., Plenge R.M. *et al.* X chromosome-inactivation patterns of 1,005 phenotypically unaffected females. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 3: 493–499.
 28. 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. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1: 168–173.
 29. Hagberg B. Condensed points for diagnostic criteria and stages in Rett syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997; 6: Suppl 1: 2–4.
 30. Kozinetz C.A., Skender M.L., MacNaughton N. *et al.* Epidemiology of Rett syndrome: a population-based registry. *Pediatrics* 1993; 91: 2: 445–450.
 31. Hagberg B. Rett's syndrome: prevalence and impact on progressive severe mental retardation in girls. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 3: 405–408.
 32. Au K.-S., Williams A.T., Gambello M.J., Northrup H. Molecular genetic basis of tuberous sclerosis complex: from bench to bedside. *J Child Neurol* 2004; 19: 9: 699–709.
 33. Curatolo P., Moavero R., de Vries P.J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015; 14: 7: 733–745.
 34. Khemir S., El Asmi M., Sanhaji H. *et al.* Phenylketonuria is still a major cause of mental retardation in Tunisia despite the possibility of treatment. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113: 9: 727–730.
 35. Najmabadi H., Hu H., Garshasbi M. *et al.* Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders. *Nature* 2011; 478: 7367: 57–63.
 36. Musante L., Ropers H.H. Genetics of recessive cognitive disorders. *Trends Genet* 2014; 30: 1: 32–39.
 37. Hoodfar E., Teebi A.S. Genetic referrals of Middle Eastern origin in a western city: inbreeding and disease profile. *J Med Genet* 1996; 33: 3: 212–215.
 38. Hamamy H.A., Masri A.T., Al-Hadidy A.M., Ajlouni K.M. Consanguinity and genetic disorders. Profile from Jordan. *Saudi Med J* 2007; 28: 7: 1015–1017.
 39. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), 05/09/2016/http://omim.org/
 40. Kuleshov M.V., Jones M.R., Rouillard A.D. *et al.* Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. *Nucleic Acids Res* 2016; 44: W1: W90–97.
 41. Chen E.Y., Tan C.M., Kou Y. *et al.* Enrichr: interactive and collaborative HTML5 gene list enrichment analysis tool. *BMC Bioinformatics* 2013; 14: 128.
 42. Oeseburg B., Dijkstra G.J., Groothoff J.W. *et al.* Prevalence of chronic health conditions in children with intellectual disability: a systematic literature review. *Intellect Dev Disabil* 2011; 49: 2: 59–85.
 43. Дадали Е.Л., Шаркова И.В., Воскобоева У.Ю. Клинико-генетическая характеристика моногенных идиопатических генерализованных эпилепсий. *Нервные болезни* 2014; 1: 15–21. (Dadali E.L., Sharkova I.V., Voskoboeva E.Yu. Clinical and genetic characteristics of monogenic idiopathic generalized epilepsies. *Nervnye bolezni* 2014; 1: 15–21. (in Russ.))
 44. Shaffer L.G., Lupski J.R. Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans. *Annu Rev Genet* 2000; 34: 297–329.
 45. Trask B.J. Fluorescence in situ hybridization: applications in cytogenetics and gene mapping. *Trends Genet* 1991; 7: 5: 149–154.
 46. Rao P.H., Houldsworth J., Dyomina K. *et al.* Chromosomal and gene amplification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 1998; 92: 1: 234–240.
 47. Lu X.Y., Harris C.P., Cooley L. *et al.* The utility of spectral karyotyping in the cytogenetic analysis of newly diagnosed pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2002; 16: 11: 2222–2227.
 48. Miller D.T., Adam M.P., Aradhya S. *et al.* Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 5: 749–764.
 49. Manning M., Hudgins L. Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010; 12: 11: 742–745.
 50. Gilissen C., Hehir-Kwa J.Y., Thung D.T. *et al.* Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature* 2014; 511: 7509: 344–347.

Поступила 03.10.16

Received on 2016.10.03

Нефропатии, связанные с патологией системы комплемента

В.В. Длин, М.С. Игнатова

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

Nephropathies associated with complement system pathology

V.V. Dlin, M.S. Ignatova

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

Обобщен научный материал по нефропатиям, связанным с патологией системы комплемента у детей и взрослых. Представлены клинические, иммунологические и морфологические отличия нефропатий, обусловленных патологией системы комплемента, от других заболеваний почек, прежде всего от гломерулонефрита (в том числе мембранопролиферативного варианта) и нефротического синдрома другой природы. Представлен патогенез развития указанных нефропатий, где выделены формы, связанные с генетическими мутациями, и варианты, обусловленные образованием аутоантител к компонентам комплемента. Показаны варианты и эффективность лечения иммуносупрессивными препаратами и экулизумабом в зависимости от патогенетических и клинических особенностей нефропатий, связанных с патологией системы комплемента.

Ключевые слова: дети, система комплемента, нефропатии, иммуносупрессивное лечение, экулизумаб

Для цитирования: Длин В.В., Игнатова М.С. Нефропатии, связанные с патологией системы комплемента. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 21–31. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-21-31

Summarized research material for nephropathy associated with the pathology of the complement system in children and adults. Presents clinical, immunological and morphological differences of the nephropathy associated with the pathology of the complement system with other renal diseases, especially glomerulonephritis, including membranoproliferative variants and nephrotic syndrome associated with disorders of complement. The pathogenesis of the development of nephropathy associated with the pathology of the complement system, where highlighted as forms, associated with genetic mutations or variants, due to the formation of autoantibodies to components of the complement. Shown the options and effectiveness of treatment immunosuppressive drugs and by eculizumab depending on pathogenetic and clinical features of nephropathy associated with the pathology of the complement system.

Key words: children, complement system, kidney disease, immunosuppressive treatment, eculizumab

For citation: Dlin V.V., Ignatova M.S. . Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2016; 61: 6: 21–31 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-21-31

Ассоциация между гломерулонефритом и низким сывороточным уровнем белков комплемента впервые была отмечена более 100 лет назад [1]. В 1960-х гг. расширение гистологических технологий и изучение биологии комплемента сделали революцию в диагностике гломерулонефрита.

Применение методик выявления комплемента С3 в сыворотке крови [2] и первые сообщения о низком его сывороточном уровне у больных с волчаночным нефритом [3] и мембранопролиферативным гломерулонефритом [4, 5] совпали с развитием иммунофлюоресцентных технологий для идентификации С3 депозитов в почечной ткани [6]. С3-нефритический фактор (С3NeF) был получен за счет быстрого распада С3 in vitro после добавления сыворотки, полученной от больного с «постоянным» гипокомпле-

ментемическим гломерулонефритом, к нормальной человеческой сыворотке [7].

Редко гломерулярные поражения характеризовались плотными интрамембранозными депозитами, которые диагностируются электронно-микроскопически. В 1970-е гг. в англоязычной медицинской литературе была описана болезнь плотных депозитов [8] с преобладанием С3 депозитов в клубочках и низким сывороточным уровнем, что объяснялось активацией альтернативного пути комплемента [9]. В 1980-е гг. появился ряд сообщений о семьях с данной патологией [10–13], что указывало на генетическую основу для некоторых случаев болезни плотных депозитов.

В последнее десятилетие выявлены генетические дефекты в факторе Н комплемента (CFH) и С3, что приводит к дисрегуляции альтернативного пути комплемента при болезни плотных депозитов и некоторых формах гломерулонефрита. Описано новое заболевание — CFHR5 нефропатия. Для С3-гломерулопатии типично наличие плотных депозитов с гистологически С3 депозитами в клубочках без иммуноглобулинов или с их небольшим количеством [14].

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Длин Владимир Викторович — д.м.н., профессор, руководитель отдела наследственных и приобретенных болезней почек. НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
Игнатова Майя Сергеевна — заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, научный консультант. НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Система комплемента включает более 30 белков, циркулирующих в плазме крови и других жидкостях организма или локализованных на клеточных мембранах. Она играет физиологическую роль в функционировании врожденного иммунитета и воспаления, что ведет к элиминации микробных патогенов, а также апоптозных клеток хозяина и продуктов клеточного распада [15]. Активация комплемента происходит путем протеолитического расщепления в трех направлениях: классический, лектиновый и альтернативный пути [16, 17]. В то время как активация классического пути обычно требует участия иммуноглобулинов, активация альтернативного пути происходит спонтанно в циркуляции вследствие гидролиза внутренней тиоэфирной связи в молекуле C3 (рис. 1).

Активация C3—компонента комплемента генерирует фрагменты C3a и C3b; последний, связываясь с фактором В комплемента (CFB), образует C3-конвертазу (C3bBb) альтернативного пути, которая усиливает активацию C3, образуя механизм положительной обратной связи. C3b усиливает петлю [19], являясь мощным средством, с помощью которого миллионы молекул C3b генерируются после первоначальной активации C3. Связывание дополнительных молекул C3b фрагмента C3 конвертазой альтернативного пути генерирует C5-конвертазу, которая активирует C5, неустойчивые фрагменты C5a и C5b. Последний инициирует терминальные пути активации, приводя к образованию мембраноатакующего комплекса (МАК, C5b-9). Фрагменты C3a и C5a, образующиеся за счет протеолиза C3 и C5 соответственно, являются анафилотоксинами (рис. 2).

Альтернативный путь активации комплемента тормозится несколькими регуляторными белками, присутствующими в циркуляции и на поверхности клеток.

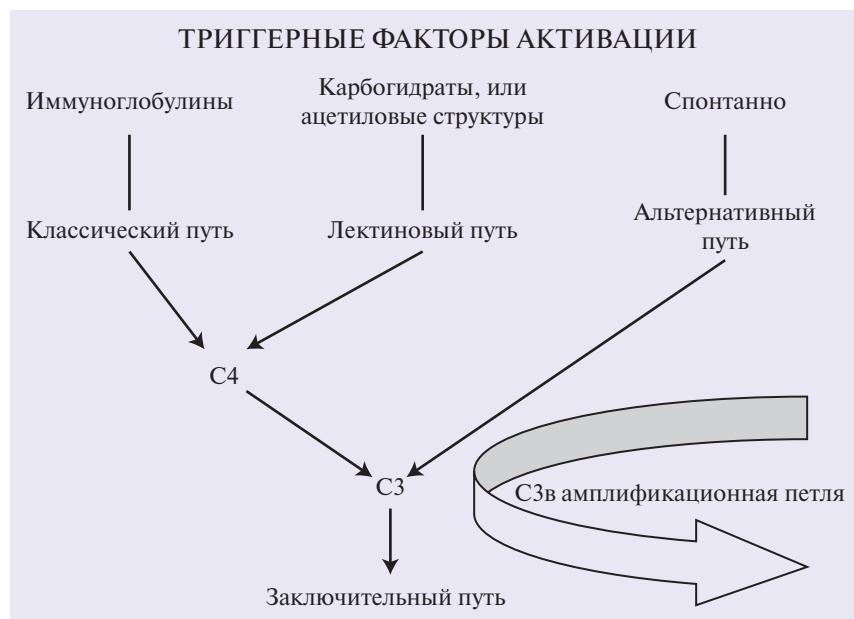


Рис 1. Пути активации комплемента и C3-амплификации [18].

CFH кодирует регуляторы активации комплемента (RCA) локализованные на хромосоме 1q32. Фактор комплемента CFH конкурирует с CFB за связи с C3b и тем самым препятствует образованию C3-конвертазы альтернативного пути. CFH также ускоряет распад C3-конвертазы и является кофактором для фактора I комплемента (CFI), опосредуя протеолиз C3b.

Мембранный кофактор протеина (MCP/CD46), закодированный в RCA-кластере и экспрессирующийся исключительно на клеточной поверхности, является еще одним регуляторным белком системы комплемента с CFI-кофакторной активностью. CFI — сериновая протеаза, кодируемая CFI-геном, расположенным на хромосоме 4q25. Протеаза расщепляет C3b в присутствии кофакторов, генерирующих iC3b и впоследствии C3dg. В отличие от C3b фрагмента, iC3b не могут участвовать в C3b-усилении петли.

C3-гломерулопатия как отдельная морфологическая форма была представлена относительно недавно и характеризуется, прежде всего, отложением C3 компонента комплемента в отсутствие депозитов иммуноглобулинов [14, 20]. Это отличает C3-гломерулопатию от других, иммунокомплексных форм гломерулонефрита, таких как постинфекционный гломерулонефрит ГН и мембранопролиферативный

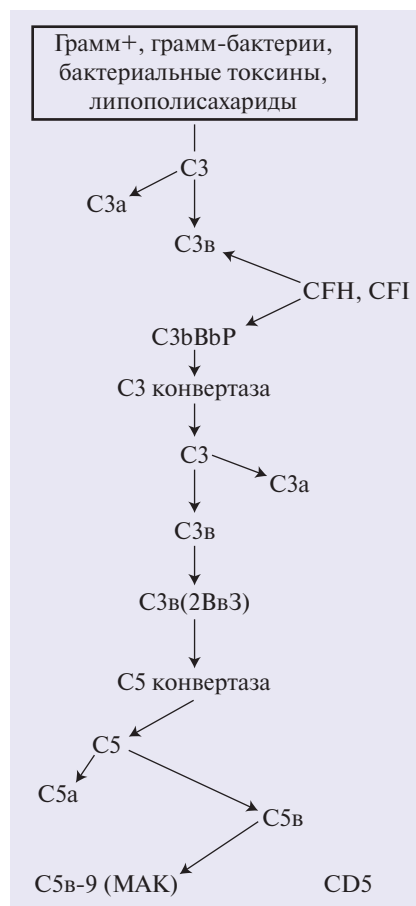


Рис 2. Альтернативный путь комплемента [18].

гломерулонефрит I типа, для которых типично одно-временное выявление C3 вместе с иммуноглобулином(ами) в клубочках.

Выделяют следующие формы C3-гломерулопатии [14]:

- болезнь плотных депозитов;
- идиопатический C3-гломерулонефрит;
- мембранопролиферативный гломерулонефрит I-го типа с изолированными субэндотелиальными депозитами C3;
- семейный мембранопролиферативный гломерулонефрит III типа;
- **CFHR5-нефропатия** (семейный C3-гломерулонефрит и/или гетерозиготная мутация в гене *CFHR5*).

С. Deltas и соавт. (2013) [21] на Кипре наблюдали 21 семью с C3-гломерулонефритом и представили его как эндемичную патологию. Однако подобное заболевание было описано и в других странах, о чем С. Deltas и соавт. [22] писали еще в 2012 г. Также и другие исследователи [23] сообщили о подобном заболевании у детей Индии. К этой патологии начали относиться как к наследственному заболеванию, связанному с мутацией генов *CFHR* (*CFHR5*). Более того, в 2015 г. Y. Okuda и соавт. [24] представили данные о частоте этой патологии в популяции и описали клинические проявления.

Комплемент является важным аспектом защиты от инфекции, и регуляция активации системы комплемента тонко сбалансирована. Аномалия альтернативного пути комплемента может привести к C3-гломерулонефриту (C3GN), который характеризуется отложением C3 (но не иммуноглобулина) в клубочках почек [25, 26].

К одному из недавних генетических открытий у пациентов с семейной гематурией относится описание наследственного C3-гломерулонефрита как результата мутации гена *CFHR5* (*CFHR5-нефропатия*). Заболевание связано с мутацией гена *CFHR5*, который принадлежит к семейству пяти генов (*CFHR5 1–5*), расположенных на хромосоме 1q32 и кодирующих белки, которые принимают участие в регуляции альтернативного пути активации комплемента. Фактор комплемента CFHR5 связывает C3b и локализуется в гломерулярных отложениях у больных с гломерулонефритом. Об этой новой форме гломерулонефрита было сообщено ранее, но ее наследственная природа и патофизиологическая связь с системой альтернативного пути активации комплемента были не установлены. Аналогично мезангиальная C3-гломерулопатия была известна с 80-х гг. прошлого столетия, в то время как совсем недавно были выявлены мутации с потерей функции в важных регуляторных белках, таких как CFH (фактор H комплемента), фактор I комплемента и мембранный кофактор у пациентов с наследственными нефропатиями, характеризующимися изолированными C3 мезангиальными депозитами.

Для болезни плотных депозитов и гломерулонефрита с изолированными C3 депозитами характерны отложения C3 в (или вдоль) гломерулярной базальной мембраны. Предыдущие исследования обнаружили связь между нарушением регуляции альтернативного пути комплемента и патогенезом этих заболеваний.

А. Servais и соавт. (2012) [27] проанализировали роль приобретенной и генетической аномалии комплемента в когорте из 134 взрослых пациентов и детей, из которых 29 имели болезнь плотных депозитов, 56 — гломерулонефрит с изолированными C3-депозитами и 49 — первичный мембранопролиферативный гломерулонефрит I-го типа. В общей сложности у 53 пациентов был низкий уровень C3 и у 65 был положительным нефритический фактор, что достоверно чаще выявлялось у больных с болезнью плотных депозитов, чем при других гистологических типах.

Мутации в генах *CFH* и *CFI* были выявлены у 24 пациентов, в половине случаев они были связаны с C3 нефритическим фактором. Авторы нашли доказательства нарушения альтернативного пути активации комплемента у 26 больных с мембранопролиферативным гломерулонефритом I-го типа. Фактор комплемента Н Y402H вариант был значительно выше при болезни плотных депозитов.

Таким образом, представленные результаты указывают на важную роль нарушения альтернативного пути регуляции комплемента как в патогенезе C3-гломерулопатии, так и при иммунокомплексных гломерулярных болезнях.

C3NeF является аутоантителом, которое может связываться с неоэпитопами C3 конвертазы (но не ее отдельными составляющими). C3NeF стабилизирует конвертазы против CFH-опосредованного распада и потенцирует расщепление C3, в результате приводя к неконтролируемой активации C3 и его низкому сывороточному уровню [28]. C3NeF часто обнаруживается при болезни плотных депозитов [29, 30], реже — при C3GN и отсутствует при CFHR5 нефропатии. Его роль в патогенезе болезни плотных депозитов остается спорной, учитывая, что колебания C3NeF не коррелируют с клиническим течением заболевания. Кроме того, C3NeF не является специфичным только для болезни плотных депозитов, так как часто выявляется при мембранопролиферативном гломерулонефрите 1-го типа [30] и реже при волчаночном нефрите [31] или даже у лиц без почечной патологии [32].

У пациентов с болезнью плотных депозитов недавно были обнаружены аутоантитела, которые связываются с нативным CFB и стабилизируют C3-конвертазу [33]. Описаны два случая болезни плотных депозитов с аутоантителами к Cfb и C3b [34]. Ингибирование CFH анти-CFH моноклональными легкими цепями [35, 36] или (возможно моноклональным) иммуноглобулином [37] было выявлено у двух пациентов с болезнью плотных депозитов вместе со случаем C3GN с участием CFH-аутоантител [38].

Генетическая основа небольшого числа случаев С3-гломерулопатий была продемонстрирована на основании семейных исследований, показывающих сегрегацию комплементсвязанных дефектных генов с фенотипом болезни. Два младенца (братья из Алжира) с болезнью плотных депозитов и серонегативные по C3NeF имели низкий сывороточный уровень CFH, как следствие — чрезмерную активацию альтернативного пути и низкий уровень С3 в сыворотке крови. Впоследствии была идентифицирована гомозиготная миссенс-мутация в гене *CFH* [39].

Описаны семейные случаи С3-гломерулопатии (морфологически классифицированные как мембранопролиферативный гломерулонефрит, 3-й тип) с ингибцией С3 конвертазы и активацией CFH [10, 12]. Позже была выявлена гетерозиготная делеция двух кодонов С3 гена на хромосоме 19p13, что привело к гиперфункции молекулы С3 [40]. Сообщено, что у двух новорожденных сестер из турецкой семьи с С3GN была обнаружена гомозиготная делеция в кодонах *CFH*, в результате чего в циркуляции выявлялся мутантный *CFH* [41, 42], что было предиктором нарушенного связывания с С3b [43].

В недавнем сообщении у пациента с пролиферативным эндокапиллярным С3GN была выявлена отцовская изодисомия, приведшая к гомозиготной мутации гена *CFH* [44].

Генетические ассоциации, основанные на исследованиях, проведенных у больных и их родственников, недостаточны — не хватает семейных данных. В ряде сообщений были представлены 6 наблюдений пациентов с С3GN и с гетерозиготной мутацией в генах *CFH*, *CFI* и *MCP* [45]. Среди них присутствовали два пациента — один с С3GN и еще один — с мембранопролиферативным гломерулонефритом 1-го типа, у которых была гомозиготная мутация гена *CFH* [46], и в дальнейшем были описаны случаи С3GN, мембранопролиферативного гломерулонефрита 1-го типа и болезни плотных депозитов, связанные с гетерозиготными мутациями *CFH* и *CFI* [27].

Показано, что некоторые из вышеописанных гетерозиготных мутаций приводят к нарушению регуляции комплемента у больных с атипичным гемолитико-уремическим синдромом [47] и, таким образом, кажется логичным объяснить ими формирование С3-гломерулопатии. Тем не менее, механистическое объяснение развития С3-гломерулопатии вследствие гетерозиготных мутаций в настоящее время отсутствует.

На настоящий момент представлены генетические данные и клинические особенности аутосомно-рецессивного С3-дефицита. Причиной первичного С3 дефицита является гомозиготная или компаунд гетерозиготная мутация в гене С3 на хромосоме 19p13.3 (номер OMIM — 120700). Ниже будут представлены особенности клинического течения этой патологии.

Морфологически С3-гломерулопатия характеризуется широким спектром изменений, наблюдаемых

при световой микроскопии: от эндокапиллярной и мезангиальной пролиферации до развития мембранопролиферативного гломерулонефрита и болезни плотных депозитов. При каждом морфологическом варианте гломерулонефрита так-же могут наблюдаться полулуния [25, 48, 49]. В редких случаях при световой микроскопии клубочки могут выглядеть нормальными.

Иммунофлюоресцентная микроскопия дает возможность определить патогенетические механизмы развития мембранопролиферативного гломерулонефрита, отличить иммунокомплексный мембранопролиферативный гломерулонефрит от комплементопосредованного, тем самым определяя специфическую причину развития заболевания [49]. Например, при мембранопролиферативном гломерулонефрите, обусловленном моноклональной гаммапатией, при иммунофлюоресцентной микроскопии наблюдается свечение однотипных иммуноглобулинов и каппа и лямбда легких цепей. Мембранопролиферативный гломерулонефрит на фоне гепатита С иммуногистохимически характеризуется отложением IgM, IgG, С3, каппа и лямбда легких цепей. Мембранопролиферативный гломерулонефрит при аутоиммунных заболеваниях характеризуется отложением нескольких иммуноглобулинов и белков системы комплемента — IgG, IgM, IgA, C1q, С3, каппа и лямбда легких цепей. В случае развития мембранопролиферативного гломерулонефрита при дисфункции альтернативного пути системы комплемента отмечается яркое иммуноокрашивание С3-компонента комплемента в мезангиуме и вдоль стенок капилляров при отсутствии отложения иммуноглобулинов, но возможны субэндотелиальные депозиты IgG.

Электронная микроскопия позволяет дифференцировать болезнь плотных депозитов от других подтипов С3-гломерулопатии. Для болезни плотных депозитов характерно гломерулярное окрашивание С3 с небольшим или полным отсутствием иммуноглобулинов. При мембранопролиферативном гломерулонефрите 3-го типа на электронной микроскопии отмечается отложение иммуноплотных субэндотелиальных, или интрамембранных, и/или субэпителиальных депозитов.

Однако на основании современных данных диагностический поиск причин развития заболевания и терапевтическая тактика определяются непосредственно результатами иммуногистохимического исследования при мембранопролиферативном гломерулонефрите. Более того, интрамембранозное отложение С3 компонента комплемента в настоящее время называется «болезнь плотных депозитов» [50]. В случае субэндотелиального и субэпителиального отложения С3 мембранопролиферативный гломерулонефрит рассматривается в рамках С3-гломерулопатии, генез которой не всегда обусловлен генетически опосредованной дисфункцией системы комплемента [51, 52]. Так, при затяжной форме острого постинфек-

ционного гломерулонефрита может формироваться мембранопролиферативный гломерулонефрит в рамках С3-гломерулопатии, в сочетании с низким уровнем сывороточного С3-компонента комплемента [49].

Основой диагностики С3-гломерулопатии является морфологическое исследование с иммунофлюоресценцией и электронной микроскопией. Однако для понимания причин развития этой патологии необходим комплекс обследования, включающий как исследование каскада комплемента, определение аутоантител к отдельным белкам системы комплемента, так и молекулярно-генетический анализ [14].

Исследование каскада системы комплемента

Измерение сывороточного уровня белков системы комплемента:

- комплемент С3;
- комплементарный фактор Н (CFH);
- комплементарный фактор I (CFI);
- комплементарный фактор В (CFB).

Определение C3NeF.

Определение аутоантител:

- CFH аутоантитела;
- CFB аутоантитела.

Количественная оценка MCP MCP/CD46 экспрессия на мононуклеарах периферической крови.

Скринирование мутаций

Прямое секвенирование экзона генов, кодирующих регуляторные белки комплемента и С3 конвертазы:

- CFH;
- CFI;
- MCP/CD46;
- CFHR1-5;
- CFB;
- С3.

Оценка количества копий вариаций (CNV) через CFH-CFHR-локус.

Достигнут консенсус в обследовании пациентов с С3-гломерулопатией (табл. 1). Серологические исследования у всех больных должны включать определение сывороточного уровня С3, С4 и фактора Н; скрининг парапротеина и C3NeF, потому что они имеют диагностическое значение. В настоящее время рекомендуется скрининг на CFHR5 нефропатию для выявления ассоциированной с этой патологией мутации. Наличие или отсутствие данной мутации клинически информативно. Другие исследования могут быть рассмотрены на индивидуальной основе, поскольку они требуют экспертной интерпретации и/или дальнейшей клинической проверки. Вышеуказанные исследования должны быть выполнены независимо от того, выявлена ли С3-гломерулопатия в нативной почке или в пересаженной.

Болезнь плотных депозитов, как правило, диагностируется у детей, хотя выявляется и у взрослых. Так, в одном из исследований более 1/5 части пациентов с этой патологией были в возрасте старше 60 лет [54].

Для болезни плотных депозитов характерна протеинурия, иногда с нефротическим синдромом, гематурия, гипертензия и почечная недостаточность. Хотя низкий сывороточный уровень С3 (но не С4) обнаруживается часто и отражает неконтролируемую активацию С3 в кровообращении, но он не специфичен для болезни плотных депозитов и не коррелирует с активностью заболевания [55].

У пациентов с болезнью плотных депозитов могут быть внепочечные проявления, такие как частичная липодистрофия. При частичной липодистрофии подкожный жир теряется с лица и верхней части тела и часто предшествует появлению клинических признаков нефропатии. В патогенезе данной патологии также играет роль активация альтернативного пути комплемента [52]. Другим внепочечным проявлением является образование в глазах друз [56], что обусловлено отложением липопротеинов, содержащих продукты распада комплемента, которые локализуются между ретинальным пигментным эндотелием и мембраной Бруха. Эта патология сходна с возрастной макулярной дегенерацией [57]. В семьях с болезнью плотных депозитов повышен риск сахарного диабета 1-го типа [58].

Суммируя данные, можно сказать, что для **болезни плотных депозитов** характерно:

- гломерулярные депозиты С3 без или с незначительным содержанием иммуноглобулинов;
- плотные осmioфильные депозиты в мезангиуме, гломерулярной базальной мембране и тубулярной базальной мембране;
- наличие аутоантител к CFH, C3NeF и дефицит фактора Н комплемента;
- высокая частота рецидивов болезни плотных депозитов в почечном трансплантате, что предполагает системную этиологию болезни;
- iC3b играет ключевую роль в патогенезе болезни плотных депозитов; нет данных о дефиците у человека С3 или фактора I комплемента.

В табл. 2 представлены клинико-лабораторные отличия болезни плотных депозитов от мембранопролиферативного гломерулонефрита I-го типа, показывающие принципиальное различие этих двух заболеваний, что обусловлено разной этиологией и патогенезом их развития.

С3-гломерулонефрит (С3GN) является подтипом С3-гломерулопатии, в котором С3 депозиты локализуются в мезангии и капиллярной стенке как субэндотелиально, так и субэпителиально. На электронной микроскопии иногда могут быть выявлены прерывистые интрамембранные депозиты, но без осmioфильных лентовидных включений, характерных для болезни плотных депозитов. Как и при болезни плотных депозитов, могут выявляться субэпителиальные «горбоподобные» депозиты, которые классически связывают с постинфекционным гломерулонефритом. Масс-спектрометрия выявляет в клубочках С3

и компоненты мембраноатакующего комплекса, как и при болезни плотных депозитов [14].

Первичный С3-дефицит клинически манифестирует у детей с рецидивирующей бактериальной инфекцией прежде всего обусловленной грамотрицательными (*Neisseria meningitidis*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenza* и *Escherichia coli*) и не часто грамположительными бактериями. Развивается инфекция верхних и нижних отделов респираторного тракта, включая пневмонию, рецидивирующий синусит, тонзиллит и отит. Приблизительно у 1/4 пациентов с С3 дефицитом развивается системная красная волчанка и у 1/4 – мембранопролиферативный гломерулонефрит, ведущий к хронической почечной недостаточности [60].

Клинически С3GN может протекать в виде как нефротического синдрома, так и смешанной формы гломерулонефрита с гематурией различной степени выраженности.

Таблица 1. Исследование системы комплемента при С3-гломерулопатии [53]

Тесты	Комментарии
Тесты, рекомендуемые всем пациентам	
Измерение сывороточного уровня С3 и С4	Низкий уровень С3 и нормальный уровень С4 указывают на активацию альтернативного пути комплемента
Измерение С3 нефритического фактора	С3 нефритический фактор ассоциируется с С3-гломерулопатией; их взаимосвязь с течением болезни неизвестна
Измерение сывороточного уровня фактора Н	Дефицит фактора Н ассоциируется с С3-гломерулопатией и сопровождается сниженным сывороточным уровнем С3
Определение в сыворотке парапротеинов	Парапротеинемия ассоциируется с С3-гломерулопатией, специальные тесты показывают, что парапротеинемия приводит к неконтролируемой активации С3
Скрининг <i>CFHR5</i> -мутации	<i>CFHR5</i> -нефропатия является одной из форм С3-гломерулопатии и скрининг этой мутации клинически информативен
Тесты, которые должны использоваться индивидуально, требующие экспертной интерпретации и/или клинической валидации	
Измерение сывороточного уровня фактора В	Неконтролируемая активация альтернативного пути может быть связана со сниженным уровнем фактора В
Измерение в сыворотке уровня С5	Может указывать на группы пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от терапии ингибиторами С5
Измерение маркеров активации С3: С3d, С3с, С3adesArg	Активация С3-компонента: более чувствительный маркер С3-активации, чем уровень интактного С3
Измерение маркеров С5 активации, таких как С5 adesArg, растворимый С5b-9	Активация С5 компонента: более чувствительный маркер С5-активации, чем уровень интактного С5
Определение антител к фактору Н	Антитела к фактору Н ассоциируются с С3-гломерулопатией. Корреляция с течением болезни не известна. Особенно важно определение у больных с низким уровнем С3 и отрицательным С3NeF
Определение антител к фактору В	Антитела к фактору В ассоциируются с С3-гломерулопатией. Корреляция с течением болезни неизвестна.
Скрининг мутаций в регуляторных генах комплемента, таких как <i>CFH</i> , <i>CFI</i> , <i>CD46</i> , генов активных белков (<i>C3</i> , <i>CFB</i>) и оценка количества вариаций копий <i>CFH</i> – <i>CFHR</i> локусов	Мутации в этих генах ассоциируются с С3-гломерулопатией, особенно важно скринировать <i>CFH</i> мутацию у пациентов с низким уровнем С3 и негативным С3NeF

Таким образом, С3GN – результат нарушения альтернативного пути комплемента, что приводит к последующему гломерулярному повреждению. Суммируя данные литературы, можно заключить, что для **идиопатического С3-гломерулонефрита** характерно:

- изолированные С3 депозиты в нефробиоптате;
- типичны субэндотелиальные и мезангиальные электронно-плотные депозиты;
- в 75% С3GN диагностируется мембранопролиферативный гломерулонефрит;
- при С3GN одновременно может выявляться С3NeF и мутация регуляторных белков альтернативного пути активации комплемента.

Для семейных форм мембранопролиферативного гломерулонефрита 3-го типа характерно:

- связь с мутацией на хромосоме 1, включающей гены, кодирующие регулятор *CFH* альтернативного пути активации комплемента;

- в почечных биоптатах выявляются гломерулярные депозиты С3 при отсутствии иммуноглобулинов;
- данные нефробиопсии и молекулярно-генетические результаты предполагают у этих пациентов дисрегуляцию системы комплемента.

CFHR5 нефропатия — форма C3GN, которая была описана с аутосомно-доминантным типом наследования у кипрских семей [61]. На световой микроскопии выявляются мезангиопролиферативные или мембрано-пролиферативные изменения. Иммунофлюоресценция и электронная микроскопия, как правило, позволяют найти субэндотелиальные и мезангиальные отложения, редко — субэпителиальные депозиты С3 при отсутствии иммуноглобулинов в гломерулярной базальной мембране. При этой патологии обнаружены мутации фактора Н комплемента, связанного с протеином 5, кодируемым геном CFHR5.

Клинически для данного варианта нефропатии характерна микроскопическая гематурия и эпизоды синфанрингеальной макроскопической гематурии, схожие с IgA-нефропатией (возникают почти у половины больных) [62]. Уровень С3 в сыворотке крови почти всегда нормальный; предполагается, что чрезмерная С3 активация происходит не в циркуляции (как при болезни плотных депозитов), а в клубочках [63].

Прогрессирование до терминальной хронической почечной недостаточности наблюдается в зрелом возрасте и встречается в основном у мужчин (по причинам, которые остаются неизвестными). Имеются сообщения об успешной трансплантации почки десяти пациентам с нефропатией CFHR5 [62], одно наблюдение показало рецидив заболевания после неродственной трансплантации [64].

Основным методом лечения С3-гломерулопатии является контроль артериального давления и антипро-

теинурическая терапия, включающая в первую очередь использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Результаты использования стероидов и иммуносупрессантов, назначение которых является обоснованным, учитывая гистологические признаки воспаления почечной ткани, противоречивы [48]. Кроме того, повышенный риск инфицирования, связанный с применением этой группы препаратов, ограничивает их использование у пациентов с сопутствующей патологией врожденного иммунитета, к которым относится и дисрегуляция системы комплемента, а рецидивирующая инфекция может усугубить течение нефрита.

Нет контролируемых исследований в поддержку использования иммуносупрессантов при терапии больных с С3-гломерулопатией. Микофенолата мофетил или ритуксимаб не изменяют почечную выживаемость [27]. Стероидная терапия не была эффективной при болезни плотных депозитов [48] и мембрано-пролиферативном гломерулонефрите [65]. Поэтому последние клинические рекомендации KDIGO [66] предлагают у взрослых и детей с идиопатическим мембрано-пролиферативным гломерулонефритом, проявляющимся нефритическим синдромом и прогрессирующим снижением функции почек, применять *per os* циклофосфамид или микофенолата мофетил в низких дозах (ежедневно или альтернирующим курсом), глюкокортикостероиды с длительностью терапии до 6 мес. Эти рекомендации основаны на очень слабой доказательной базе. Так, пятилетний курс глюкокортикостероидов не вызвал развитие ремиссии у пациента с болезнью плотных депозитов [67]. Не проводилось контролируемых исследований по применению микофенолата мофетил или ритуксимаба для снижения уровня С3Nef. В литературе имеются лишь отдельные сообщения как об эффек-

Таблица 2. Клинико-лабораторные отличия болезни плотных депозитов от мембрано-пролиферативного гломерулонефрита (МПГН) I-го типа [59]

Показатель	МПГН I-го типа	Болезнь плотных депозитов
Возраст начала	Идиопатический МПГН — дети; вторичный МПГН — взрослые	Дети и подростки
Клинические проявления	Нефротический синдром	Острый нефритический синдром
Возврат в трансплантате, %	20–30	85–90
Системная манифестация	Связана с основным заболеванием	Редко
Пути комплемента	Компоненты классического пути периодически низкие	Компоненты альтернативного пути постоянно низкие
С3Nef, %	15–20	80–90
Этиология	Опосредовано иммунными комплексами	Фактор Н дефицит
Ассоциация	Гепатит С, В и другие инфекции, криоглобулинемия, лимфома, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, α_1 -антитрипсина дефицит, серповидно-клеточная анемия, радиационная нефропатия, нефропатия в трансплантате, моноклональная гаммапатия и др.	Частичная липодистрофия, друзья

тивности, так и о неэффективности данной терапии при повышенном уровне C3Nef.

Самые последние сообщения показывают, что эффективность иммуносупрессивной терапии при C3-гломерулопатии крайне низка. J. McCaughan и соавт. (2012) [68] представили данные об отсутствии эффекта при терапии глюкокортикоидами, микофенолата мофетилем и ритуксимабом. Аналогичные результаты представили A. Vombach и соавт. (2012) [25], которые не выявили эффективность преднизона и микофенолата мофетила.

Нет убедительных данных, подтверждающих эффективность использования плазматерапии при C3-гломерулонефрите. Как и в случае с иммуносупрессивным лечением, эффективность плазматерапии при болезни плотных депозитов наблюдалась в отдельных случаях. У сестер с семейным C3GN, связанным с циркулирующим мутантным фактором комплемента CFH, длительные переливания плазмы оказались эффективными [41]. Имеются сообщения о восстановлении острого повреждения почек у пациентов с болезнью плотных депозитов при использовании плазмафереза [69, 70]. Напротив, J. McCaughan и соавт. (2012) [68] сообщили о неэффективности плазмафереза при болезни плотных депозитов, несмотря на документально доказанное удаление из плазмы C3Nef. В связи с ограниченной эффективностью и отсутствием безусловных преимуществ, вполне вероятно, плазматерапия по-прежнему будет использоваться в конкретных случаях при C3-гломерулопатии.

Терапевтическое ингибирование комплемента C3 или C5 обещает быть эффективным в зависимости от того, какая из этих молекул после активации является основной причиной повреждения почек.

Экулизумаб является моноклональным антителом, которое предотвращает C5 активацию и предназначено для использования у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией и атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Предполагается возможность назначения экулизумаба при рецидивах болезни плотных депозитов с быстро прогрессирующим гломерулонефритом, при которых гломерулярные отложения содержат C5 [71]. Сообщается о нескольких случаях успешного лечения экулизумабом при болезни плотных депозитов [72], в том числе у одной больной после рецидива в трансплантате, ассоциированного с прогрессирующей почечной недостаточностью [68].

M. Vivarelli и соавт. (2012) [72] представили наблюдение пациентки 17 лет, страдающей болезнью плотных депозитов в течение 7 лет. У больной была нормальная функция почек, нормальное артериальное давление, и не были выявлены генные мутации системы комплемента. Почечная биопсия показала, что 40% клубочков склерозированы. При очередном обострении в виде нефротического синдрома

была начата терапия экулизумабом и наблюдалось значительное улучшение, а именно снижение степени протеинурии. Терапия экулизумабом была прекращена через 18 мес, и у больной вновь развился рецидив нефротического синдрома, что заставило возобновить лечение препаратом. Контрольная нефробиопсия показала снижение, по данным иммунофлюоресценции, концентрации C3 и C5b-9, уменьшение выраженности мезангиальной пролиферации и толщины гломерулярной базальной мембраны.

E. Daina и соавт. (2012) [67] представили сообщение о 22-летнем пациенте с болезнью плотных депозитов с гормонорезистентным нефротическим синдромом. У пациента были выявлены CFH-аллели [73], но не были обнаружены мутации генов системы комплемента, отмечался низкий уровень C3, положительные C3Nef, повышенный уровень C5b-9 (sC5b-9) и нормальная функция почек. Лечение ритуксимабом привело к снижению уровня C3Nef, но клинического ответа не было получено и после 5 мес терапии начал повышаться сывороточный уровень креатинина. Был назначен экулизумаб на 48 нед. В течение терапии нормализовался уровень сывороточного альбумина и снизился показатель креатинина.

J. McCaughan и соавт. (2012) [68] сообщили об эффективном применении экулизумаба у 29-летней пациентки с болезнью плотных депозитов при рецидиве заболевания (протеинурия до 6 г/л) через 4 нед после почечной трансплантации, несмотря на проводимую терапию преднизолом, микофенолата мофетилем и такролимусом. Больная имела низкий сывороточный уровень C3, положительные C3Nef и не было выявлено мутации генов системы комплемента. Несмотря на терапию ритуксимабом, плазмаферезом и нормализацию уровня C3Nef, заболевание продолжало прогрессировать и через 13 нед после пересадки почки начато лечение экулизумабом. На фоне терапии сывороточный уровень креатинина снизился с 4,93 до 1,9 мг/дл.

A. Vombach и соавт. (2012) [74] сообщили об эффективности использования экулизумаба в течение 1 года у 3 пациентов с болезнью плотных депозитов (один с почечной трансплантацией) и 3 больных с C3GN (два с почечной трансплантацией). У всех пациентов была протеинурия более 1 г/сут и/или острое повреждение почек. Генетический анализ и исследование системы комплемента выявили мутацию в CFH и CD46 у 1 пациента и повышенный уровень C3Nef у 3 больных. После 12 мес терапии в двух случаях значительно снизился уровень сывороточного креатинина (у пациента с болезнью плотных депозитов и у больного с C3 гломерулонефритом), у 1 пациента с болезнью плотных депозитов было достигнуто выраженное снижение протеинурии, а у больного с C3 гломерулонефритом получены стабильные лабораторные показатели и гистопатологическое улучшение. У всех пациентов

на терапии экулизумабом повышенные показатели уровня sC5b-9 нормализовались. Авторы пришли к выводу, что ответ на терапию экулизумабом достигается не во всех случаях и что повышенный уровень sC5b-9 может быть потенциальным маркером эффективности терапии.

Имеются сведения о неэффективности использования экулизумаба у пациентов с С3-гломерулопатией [67]. Это свидетельствует о том, что предупреждение C5 активации может быть не всегда действенным. Следует отметить, что в мышинной модели С3-гломерулопатии предупреждение C5 активации приводило только к уменьшению активности болезни. Исследователи заключили, что лечение экулизумабом необходимо сочетать с дополнительной антикомplementной терапией, воздействующей на уровне С3-конвертазы, а не C5 [74].

Введение CFH (если он станет доступен) может быть эффективным при редких CFH-дефицитных состояниях. Однако не доказано влияние генетических факторов при CFH-резистентной С3 конвертазе [40].

Спонтанная клиническая ремиссия при болезни плотных депозитов наблюдалась исключительно редко [75], тогда как прогрессирование до терминальной хронической почечной недостаточности, несмотря на активное лечение, отмечалось у 40–50% пациентов с давностью заболевания 10 лет и более [27, 45].

Риск рецидива С3-гломерулопатии в трансплантате недостаточно изучен в связи с малочисленностью групп. Среди 18 пациентов с болезнью плотных депозитов у 11 (61%) отмечались рецидивы в трансплантате. По сравнению с мембранопротрофиеративным гломерулонефритом 1-го или 3-го типа при болезни плотных депозитов вероятность рецидива в трансплантате была выше. Из 10 пациентов

с С3-гломерулонефритом рецидивы отмечались у 6 (60%), что сопоставимо с полученными результатами при болезни плотных депозитов: у 6 из 11 (54,5%) больных отмечались рецидивы [27].

Результаты трансплантации почки в целом являются благоприятными, несмотря на рецидивы в трансплантате и развитие терминальной хронической почечной недостаточности в части случаев [76].

Заключение

Проведенные в последние годы исследования позволяют принципиально отличать уже известные заболевания, связанные с дисрегуляцией системы комплемента, по этиологии и патогенезу (рис 3).

Выявление в нефробиоптате гломерулярных депозитов С3 при практическом отсутствии иммуноглобулинов позволяет заподозрить С3-гломерулопатию и начать обследование по выявлению дисрегуляции системы комплемента. Понимание этиологии и патогенеза этого заболевания, правильная диагностика позволят обосновать терапию. В то время как не доказана эффективность иммуносупрессивной терапии при С3-гломерулопатии, агенты, ориентированные на конкретные компоненты системы комплемента, в настоящее время проходят клиническую оценку. Определяющий вклад в патогенез С3-гломерулопатии компонентов комплемента С3 или C5 является ключом для проведения научных и клинических исследований. Недавнее понимание общности патогенетических звеньев между С3-гломерулопатией и гораздо более распространенными формами гломерулонефрита, в том числе IgA-нефропатии, подчеркивает важность изучения дисрегуляции системы комплемента в патофизиологии гломерулонефрита.

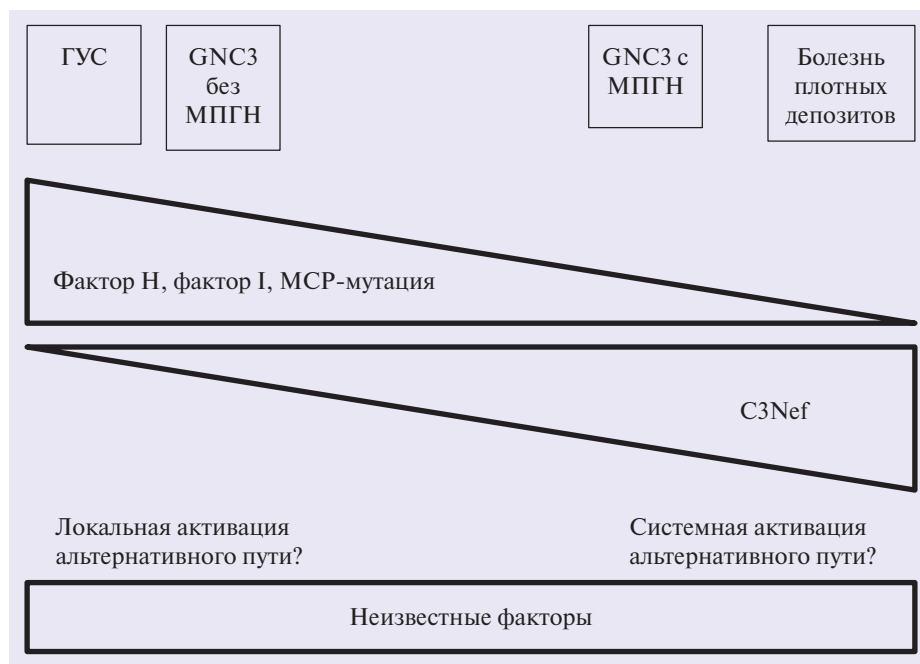


Рис 3. Различия заболеваний, связанных с дисрегуляцией системы комплемента [45].

Изучение патогенетических звеньев С3-гломерулопатии позволяет представить наиболее перспективные направления лечения:

- переливание плазмы, в том числе содержащей отсутствующий (мутантный) белок (рекомбинантный);
- пациентам с антителами (например, CNeF) — использование плазмафереза, плазмообмена или иммуносупрессантов (например, ритуксимаба);

• применение антител к основным компонентам каскада комплемента для предотвращения активации каскада (например, экулизумаба, анти-C5 IgG антител).

Конфликт интересов не представлен.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Gunn W.C. The variation in the amount of complement in the blood in some acute infectious diseases and its relation to the clinical features. *J Pathol Bacteriol* 1915; 19: 155–181.
- Müller-Eberhard H.J., Nilsson U., Aronsson T. Isolation and characterization of two β_1 glycoproteins of human serum. *J Exp Med* 1960; 111: 201.
- Seligmann M., Hanau C. Étude immuno-electrophorétique du sérum de malades atteints de lupus érythémateux disséminé. *Rev Hémat (Paris)* 1958; 13: 239.
- West C.D., Northway J.D., Davis N.C. Serum Levels of Beta_{1C} Globulin, a Complement Component, in the Nephritides, Lipoid Nephrosis, and Other Conditions. *J Clin Invest* 1964; 43: 1507–1517.
- West C.D., McAdams A.J., McConville J.M. et al. Hypocomplementaemic and normocomplementaemic persistent (chronic) glomerulonephritis: clinical and pathologic characteristics. *J Pediatr* 1965; 67: 1089–1112.
- Lachmann P.J., Müller-Eberhard H.J., Kunkel H.G. et al. The localization of in vivo bound complement in tissue sections. *J Exp Med* 1962; 115: 63.
- Spitzer R.E., Vallota E.H., Forristal J. et al. Serum C₃ lytic system in patients with glomerulonephritis. *Science* 1969; 164: 436–437.
- Mathew T.H., Kincaid-Smith P. Membrano-proliferative glomerulonephritis (MPGN) with dense deposits in basement membrane. *ASN Abstr* 1971; 5: 51.
- Habib R., Gubler M.C., Loirat C. et al. Dense deposit disease: a variant of membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1975; 7: 204–215.
- Marder H.K., Coleman T.H., Forristal J. et al. An inherited defect in the C₃ convertase, C_{3b}, Bb, associated with glomerulonephritis. *Kidney Int* 1983; 23: 749–758.
- Levy M., Halbwachs-Mecarelli L., Gubler M.C. et al. H deficiency in two brothers with atypical dense intramembranous deposit disease. *Kidney Int* 1986; 30: 949–956.
- Linshaw M.A., Stapleton F.B., Cuppage F.E. et al. Hypocomplementemic glomerulonephritis in an infant and mother. Evidence for an abnormal form of C₃. *Am J Nephrol* 1987; 7: 470–477.
- Lopez-Larrea C., Dieguez M., Enguix A. et al. A familial deficiency of complement factor H. *Biochem Soc Trans* 1987; 15: 648–649.
- Fakhouri F., Frémeaux-Bacchi V., Noël L.H. et al. C₃ glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 8: 494–499.
- Zipfel P.F., Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 729–740.
- Walport M.J. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344: 1058–1066.
- Walport M.J. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344: 1140–1144.
- Barbour T.D., Pickering M.C., Cook H.T. Recent insights into C₃ glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 7: 1685–1693. Lachmann P.J. The amplification loop of the complement pathways. *Adv Immunol* 2009; 104: 115–149.
- D'Agati V.D., Bomback A.S. C₃ glomerulopathy: what's in a name? *Kidney international* 2012; 83: 379–381.
- Deltas C., Gale D., Cook T. et al. C₃ Glomerulonephritis/CFHR5 Nephropathy Is an Endemic Disease in Cyprus: Clinical and Molecular Findings in 21 Families. *Adv Exp Med Biol* 2013; 734: 189–196.
- Deltas C., Gale D., Cook T. et al. The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s). *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 8: 1221–1231.
- Viswanathan G.K., Nada R., Kumar A. et al. Clinico-pathologic spectrum of C₃ glomerulopathy an Indian experience. *Diagnostic Pathology* 2015; 10: 6: doi:10.1186/s13000-015-0233.
- Okuda Y., Ishikura K., Hamada R., et al. Membranoproliferative glomerulonephritis and C₃ glomerulonephritis: Frequency, clinical features, and outcome in children. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20: 4: 286–292.
- Bomback A.S., Appel G.B. Pathogenesis of the C₃ glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 11: 634–642.
- Sethi S., Fervenza F.C., Zhang Y. et al. C₃ glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int* 2012; 82: 4: 465–473.
- Servais A., Noël L.H., Roumenina L.T. et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C₃ glomerulopathies. *Kidney Int* 2012; 82: 4: 454–464.
- Daha M.R., Fearon D.T., Austen K.F. C₃ nephritic factor (C₃NeF): stabilization of fluid phase and cell-bound alternative pathway convertase. *J Immunol* 1976; 116: 1–7.
- Cameron J.S., Turner D.R., Heaton J. et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 1983; 74: 175–192.
- Schwartz R., Rother U., Anders D. et al. Complement analysis in children with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a long-term follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 166–172.
- Walport M.J., Davies K.A., Botto M. et al. C₃ nephritic factor and SLE: report of four cases and review of the literature. *QJM* 1994; 87: 609–615.
- Gewurz A.T., Imherr S.M., Strauss S. et al. C₃ nephritic factor and hypocomplementaemia in a clinically healthy individual. *Clin Exp Immunol* 1983; 54: 253–258.
- Strobel S., Zimmering M., Papp K. et al. Anti-factor B autoantibody in dense deposit disease. *Mol Immunol* 2010; 47: 1476–1483.
- Chen Q., Müller D., Rudolph B. et al. Combined C_{3b} and factor B autoantibodies and MPGN type II. *N Engl J Med* 2011; 365: 2340–2342.
- Meri S., Koistinen V., Miettinen A. et al. Activation of the alternative pathway of complement by monoclonal lambda light chains in membranoproliferative glomerulonephritis. *J Exp Med* 1992; 175: 939–950.
- Jokiranta T.S., Solomon A., Pangburn M.K. et al. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol* 1999; 163: 4590–4596.

36. Sethi S., Sukov W.R., Zhang Y. et al. Dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 977–982.
37. Sethi S., Fervenza F.C. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol* 2011; 31: 341–348.
38. Dragon-Durey M.A., Frémeaux-Bacchi V., Loirat C. et al. Heterozygous and homozygous factor H deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 787–795.
39. Martínez-Barricarte R., Heurich M., Valdes-Cañedo F. et al. Human C3 mutation reveals a mechanism of dense deposit disease pathogenesis and provides insights into complement activation and regulation. *J Clin Invest* 2010; 120: 3702–3712.
40. Licht C., Heinen S., Józsi M. et al. Deletion of Lys224 in regulatory domain 4 of factor H reveals a novel pathomechanism for dense deposit disease (MPGN II). *Kidney Int* 2006; 70: 42–50.
41. Habbig S., Mihatsch M.J., Heinen S. et al. C3 deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect. *Kidney Int* 2009; 75: 1230–1234.
42. Wu J. Structure of complement fragment C3b-factor H and implications for host protection by complement regulators. *Nat Immunol* 2009; 10: 728–733.
43. Scheibel L., Schmidt I.M., Kirchhoff M. et al. Complement factor H deficiency and endocapillary glomerulonephritis due to paternal isodisomy and a novel factor H mutation. *Genes Immun* 2011; 12: 90–99.
44. Servais A., Frémeaux-Bacchi V., Lequintrec M. et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2007; 44: 193–99.
45. Servais A., Noël L.H., Dragon-Durey M.A. et al. Heterogeneous pattern of renal disease associated with homozygous factor H deficiency. *Hum Pathol* 2011; 42: 1305–1311.
46. Barbour T.D., Johnson S.A., Cohn S.C. et al. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2673–2685.
47. Appel G.B., Cook H.T., Hageman G. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1392–1403.
48. Sethi S., Fervenza F.C., Zhang Y. et al. Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1009–1017.
49. Zhang Y., Meyer N.C., Wang K. et al. Causes of alternative pathway dysregulation in dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 265–274.
50. Nakopoulou L. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 71–73.
51. Williams D.G., Scopes J.W., Peters D.K. Hypocomplementaemic membranoproliferative glomerulonephritis and nephrotic syndrome associated with partial lipodystrophy of the face and trunk. *Proc R Soc Med* 1972; 65: 591.
52. Pickering M.C., D'Agati V.D., Nester C.M. et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013; 84: 1079–1089.
53. Nasr S.H., Valeri A.M., Appel G.B. et al. Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 22–32.
54. Cameron J.S., Vick R.M., Ogg C.S. et al. Plasma C3 and C4 concentrations in management of glomerulonephritis. *Br Med J* 1973; 3: 668–672.
55. Duvall-Young J., MacDonald M.K., McKechnie N.M. Fundus changes in (type II) mesangiocapillary glomerulonephritis simulating drusen: a histopathological report. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 297–302.
56. Mullins R.F., Aptsiauri N., Hageman G.S. Structure and composition of drusen associated with glomerulonephritis: implications for the role of complement activation in drusen biogenesis. *Eye* 2001; 15: 3: 390–395.
57. Lu D.F., Moon M., Lanning L.D. et al. Clinical features and outcomes of 98 children and adults with dense deposit disease. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 773–781.
58. Walker P.D., Ferrario F., Joh K. et al. Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis. *Mod Pathol* 2007; 20: 605–616.
59. Reis, E.S., Falcao, D.A., Isaac L. Clinical aspects and molecular basis of primary deficiencies of complement component C3 and its regulatory proteins factor I and factor H. *Scand. J Immunol* 2006; 63: 155–168.
60. Gale D.P., Goicoechea de Jorge E., Cook H.T. et al. Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet* 2010; 376: 794–801.
61. Athanasiou Y., Voskarides K., Gale DP. et al. Familial C3 glomerulopathy associated with CFHR5 mutations: clinical characteristics of 91 patients in 16 pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1436–1446.
62. Gale D.P., Pickering M.C. Regulating complement in the kidney: insights from CFHR5 nephropathy. *Dis Model Mech* 2011; 4: 721–726.
63. Vernon K.A., Gale D.P., Goicoechea de Jorge E. et al. Recurrence of complement factor H-related protein 5 nephropathy in a renal transplant. *Am J Transplant* 2011; 11: 152–155.
64. Nester C.M., Smith R.J. Treatment options for C3 glomerulopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 231–237.
65. Group KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int (Suppl)* 2012; 2: 198–199.
66. Daina E., Noris M., Remuzzi G. Eculizumab in a patient with dense-deposit disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 1161–1163.
67. McCaughan J.A., O'Rourke D.M., Courtney A.E. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: an emerging role for complementary therapies. *Am J Transplant* 2012; 12: 1046–1051.
68. Banks R.A., May S., Wallington T. Acute renal failure in dense deposit disease: recovery after plasmapheresis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 1874–1875.
69. Krmar R.T., Holtback U., Linne T. et al. Acute renal failure in dense deposit disease: complete recovery after combination therapy with immunosuppressant and plasma exchange. *Clin Nephrol* 2011; 75: 1: 4–10.
70. West C.D., Witte D.P., McAdams A.J. Composition of nephritic factor-generated glomerular deposits in membranoproliferative glomerulonephritis type 2. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1120–1130.
71. Vivarelli M., Pasini A., Emma F. Eculizumab for the treatment of dense-deposit disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 1163–1165.
72. Abrera-Abeleda M.A., Nishimura C., Frees K. et al. Allelic variants of complement genes associated with dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1551–1559.
73. Bomback A.S., Smith R.J., Barile G.R. et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 748–756.
74. Marks S.D., Rees L. Spontaneous clinical improvement in dense deposit disease. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 322–324.
75. Angelo J.R., Bell C.S., Braun M.C. Allograft failure in kidney transplant recipients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 291–299.

Поступила 01.08.2016
Received on 2016.08.01

Проблемные вопросы этиотропной терапии инфекций мочевыводящих путей у детей

В.И. Кириллов, Н.А. Богданова

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Problematic issues of causal treatment for urinary tract infections in children

V.I. Kirillov, N.A. Bogdanova

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

В обзоре представлены данные о недостатках антимикробных мероприятий, с которыми связываются дефекты эффективности лечения инфекций мочевой системы, — высокая вероятность рецидивов заболевания, стабильная доля вторичного пиелонефрита среди причин хронической почечной недостаточности. Уязвимость подобного подхода заключается в ускорении темпов приобретения уропатогенами резистентности к современным антибиотикам, которые, кроме того, дают ряд побочных эффектов, в том числе включающихся в патогенез инфекций мочевой системы. Трудности проведения адекватной этиотропной терапии также связаны с некоторыми субъективными факторами, в значительной мере затрудняющими персонализированную диагностику возбудителей патологии.

Ключевые слова: дети, инфекция мочевой системы, антимикробная резистентность, побочные эффекты, биофильм, бактериурия, верификация возбудителей.

Для цитирования: Кириллов В.И., Богданова Н.А. Проблемные вопросы этиотропной терапии инфекций мочевыводящих путей у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 32–37. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–32–37

The review gives data on shortcomings in the antimicrobial measures that are associated with the defects in the effective treatment of urinary system infections, such as the high risk of disease relapses and the stable proportion of secondary pyelonephritis among the causes of chronic renal failure. The vulnerability of this approach is to accelerate the rate of acquiring the resistance of uropathogens to the currently available antibiotics that may also have a number of side effects, including those involved in the pathogenesis of urinary tract infections. Difficulties in conducting adequate causal therapy are also associated with some subjective factors that largely hamper the personalized diagnosis of diseases of causative agents.

Key words: children, urinary tract infection, antimicrobial resistance, side effects, biofilm, bacteriuria, verification of causative agents.

For citation: Kirillov V.I., Bogdanova N.A. Problematic issues of causal treatment for urinary tract infections in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 6: 32–37 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–32–37

Инфекция мочевой системы различной локализации относится к весьма частым заболеваниям детского возраста с встречаемостью в общей популяции на протяжении многих лет 1–2% у мальчиков и 3–8% у девочек [1, 2]. Она имеет явную тенденцию к нарастанию в последнее время [3, 4] со склонностью принимать рецидивирующее течение у 35–50% пациентов [5, 6]. Характерная особенность в виде стойких повреждений почек после острых проявлений их воспаления (по данным сканирования с димеркаптосукциновой кислотой — DMSA) [7, 8] с вероятностью формирования новых «рубцов» после повторных атак пиелонефрита объясняет реальный вклад вторичных вариантов патологии на фоне функциональных и механических нарушений уродинамики в структуру причин хронической почечной недостаточности у детей [9, 10].

© 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 педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

Указанные эпидемиологические исследования входят в противоречие с кажущейся простотой проблемы, когда этиология известна, патогенез в определенной мере понятен, диагностика и лечение достаточно разработаны, а актуальность совершенствования медицинского обслуживания пациентов с инфекцией мочевой системы не снижается, что в большой мере следует связать с бытующим упованием на центральное место этиотропной терапии. Это во многом соответствует ситуации с беспрецедентным общемировым суммарным ростом инфекционной патологии в конце XX века, несмотря на мощную индустрию производства и неограниченного использования антибиотиков [11]. С позиций необходимости комплексного подхода к лечению заболеваний недооценка патогенетический мероприятий как раз и чревата получением неудовлетворительных результатов (см. рисунок).

Одним из основных недостатков этиотропного лечения является быстрое развитие поли- и панрезистентности уропатогенов, достоверно уступающее темпам создания и внедрения в практику новых антибиотиков. Чувствительность подавляющего большинства современных возбудителей инфекции мочевой системы к антибиотикам ниже 80% или не-

уклонно приближается к этому значению — критическому в отношении эффективности применения препарата [12–15]. Эта проблема приобретает глобальный характер, создавая угрозу конца эры эффективной антибактериальной терапии [16–18]. В определенной мере к сдерживающим эти негативные процессы относятся мероприятия по управлению антибиотикотерапией (Antibiotic Stewardship), в том числе Российские национальные рекомендации, включающие деэскалационный подход, ограничение отдельных групп препаратов с комбинированием или их чередованием, изменением дозировок и др. [16, 19].

Другая группа недостатков этиотропной терапии связана с побочным действием антибиотиков в виде дисбиоза нижних мочевых путей и кишечника. Нарушение биоценоза нижних мочевых путей (прежде всего лактобацилл) открывает путь для ретроградного инфицирования [20] и колонизации микроорганизмами уретры в прелюдии инфекции мочевой системы [21]. Подобная вероятность событий подтверждена исследованиями S.Hansson и V.Jodal [22], позволившими сделать вывод об увеличении риска развития обострений пиелонефрита у детей, получавших пенициллины (элиминирующие молочнокислые микробы) по поводу интеркуррентных заболеваний.

Заслуживает внимание очень частое у детей с хроническим пиелонефритом (несомненно неоднократно получавших антибактериальную терапию) подавление бифидобактерий и лактобацилл с одновременным ростом числа микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* в кишечнике [23, 24], который способен становиться источником транслокации микробов в органы мочевой системы [25]. С устранением нормальной флоры кишечника (особенно характерным для цефалоспоринов и аминогликозидов) связано и другое неблагоприятное последствие антибиотикотерапии в виде замедления темпов созревания иммунной системы, в частности из-за недостаточности переориентации ответа с Т-хелперов 2-го типа на Т-хелперы 1-го типа [26].

В контексте упомянутого кишечного дисбиоза возникает критическое отношение к набирающей силу тенденции замены инъекционного введения антибиотиков на их энтеральный прием [27, 28], опасное не только стерилизацией сапрофитной флоры, но и наблюдаемым при подобном применении препаратов наиболее быстрым формированием резистентных штаммов к «защищенным» пенициллинам и цефалоспорином 3-го поколения, т.е. к тем препаратам, целесообразность перорального использования которых как раз и обсуждается.

Побочные действия антибактериальной терапии включают иммунодепрессивный эффект (не только

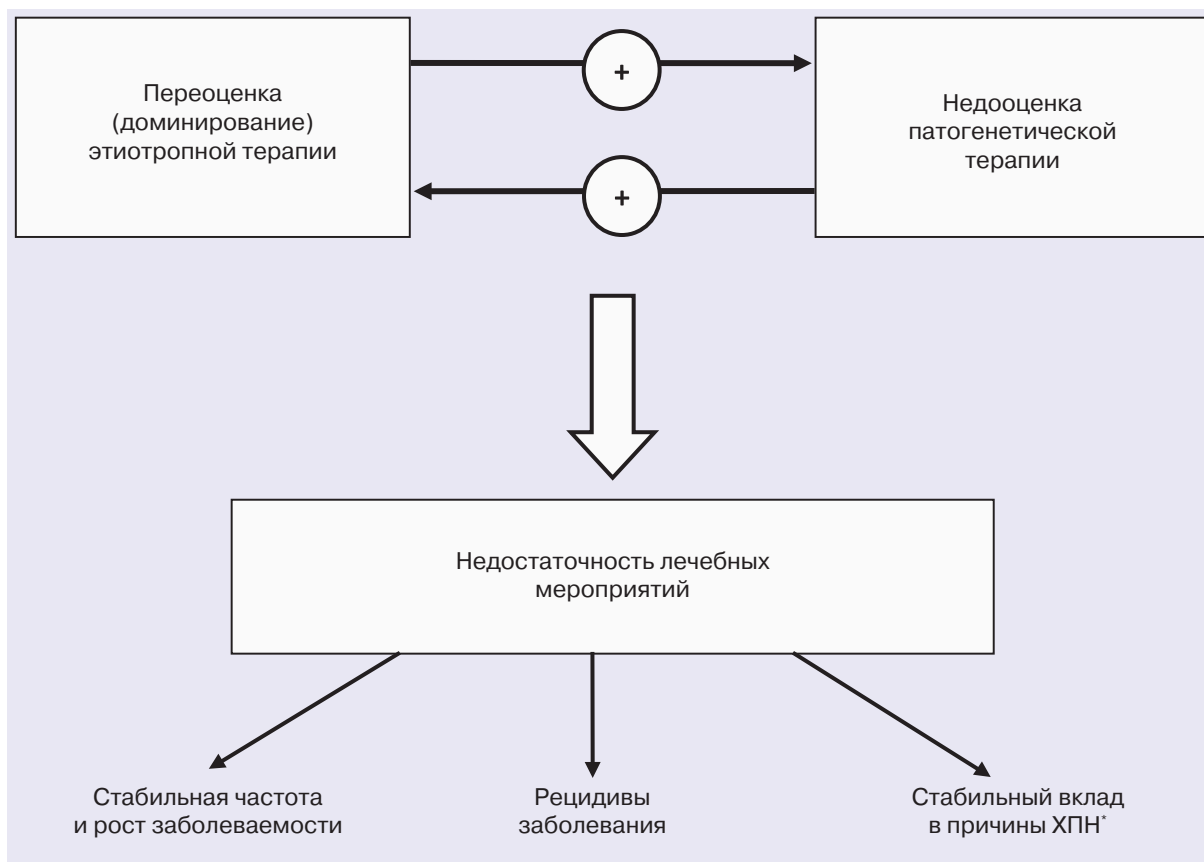


Рисунок Проблема терапии инфекций мочевой системы.

*ХПН — хроническая почечная недостаточность.

вследствие вышеупомянутых механизмов) традиционно используемых в лечение инфекции мочевой системы препаратов (цефалоспоринов, уросептиков) [29, 30]. Нефротоксичность антибиотиков, наиболее известная в отношении аминогликозидов с проапоптическим действием на проксимальные каналы [31], касается также β -лактамов препаратов [32].

В контексте эффективности этиотропных мероприятий нельзя обойти вниманием методику длительного применения малых доз антимикробных препаратов с целью предотвращения рецидивов воспаления, среди наиболее частых причин проведения которой в педиатрической практике является именно рецидивирующая инфекция мочевой системы [33]. Определенная эйфория по поводу данной профилактики, впервые предложенной почти 40 лет назад и получившей развитие в дальнейшем, главным образом у детей с радиологически нормальными почками [34, 35] в последние годы пошла на спад. В настоящее время накоплено достаточное количество рандомизированных проспективных исследований по вопросу о целесообразности ее использования в отношении снижения риска рецидивов инфекции мочевой системы и постпиелонефритического рубцевания почек, особенно у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, дисфункциями мочеиспускания и аномалиями развития мочевого тракта [36, 37].

По большому счету трудно ожидать позитивных результатов профилактики инфекции мочевой системы без учета патогенетической составляющей, тем более в случаях явных уродинамических расстройств. С этих позиций нельзя не согласиться с мнением о главенстве купирования этих нарушений в качестве противовеса злоупотреблению антибиотиками [23]. Кроме того, известна способность субтерапевтических доз антибиотиков вызывать формирование мутантов, устойчивых к препаратам [38], хотя темпы формирования резистентности к используемым для профилактики инфекции мочевой системы уросептикам пока еще достаточно низки [39].

Вторая большая группа недостатков, связанных с проведением этиотропной терапии, включает трудности идентификации истинных возбудителей инфекции мочевой системы даже в тех случаях, когда соблюдаются все необходимые правила сбора мочи (не говоря уже о нереальности их соблюдения в младенческом возрасте). Во-многом это обусловлено несовершенством стандартного бактериологического анализа. Расширенное микробиологическое исследование с набором из 9 питательных сред позволяет при остром пиелонефрите идентифицировать значительно больший (почти в 2 раза) видовой состав, правда, как правило, в виде микстинфекции. Масс-спектрометрический анализ (MS-анализ) значительно ускоряет обнаружение микробов, но только при высокой ($\geq 10^5$ КОЭ/мл) бактериурии [40].

Еще большие возможности для определения микробного спектра мочи открывают небактериологические подходы, в частности метод секвенирования, позволяющий получить практически полный портрет ДНК всего одной клетки и обеспечивающий поэтому высокие диагностические показатели на основе минимального количества материала для исследования при отсутствии необходимости культурального выращивания [41]. Указанное преимущество представляет большую ценность, так как большинство микробов (по некоторым оценкам, до 99%) существуют в строго определенных условиях, например в симбиозе с другими представителями микрофлоры и не обладают способностью к лабораторному размножению.

С другой стороны, использование более чувствительных процедур для идентификации микрофлоры способно создать дополнительные сложности в интерпретации полученных данных, прежде всего связанные с дилеммой уротропности или уропатогенности обнаруженных бактерий. В частности, имеет место низкий уровень доказательности роли в развитии инфекции мочевой системы многих анаэробов, аэробных неферментизирующих грамотрицательных палочек, выявленных в моче, в связи с крайне редкой встречаемостью (около 1%) у пациентов или, напротив, весьма высокой частотой (9–36–91%) обнаружения у здоровых индивидумов (как резидентов мочевых путей, бессимптомное носительство) [15, 42, 43].

Значительно затрудняют идентификацию возбудителя инфекции мочевой системы все возрастающие случаи стерильных посевов, достигающие 47% [15, 44], а также неоднозначные мнения по поводу диагностических количественных критериев бактериурии. Доминирующей точкой зрения является пригодность классического критерия инфекции мочевой системы $\geq 10^5$ КОЕ/мл только при колибациллярном инфицировании [45]. В случае клинической картины инфекции мочевой системы и лейкоцитурии этот показатель может быть снижен до $\geq 10^2$ КОЭ/мл, а при обнаружении протей, клебсиеллы, синегнойной палочки имеет диагностическое значение любое количество колоний [46, 47].

Следует отметить, что при определении количественных критериев истинной бактериурии возникает опасность переоценки ее значимости ввиду возможности контаминации мочи в уретере, где вегетируют практически все возможные возбудители инфекции мочевой системы. Напротив, в начальном этапе инфекции мочевой системы, при большом приеме жидкости (бактериурия разведения), а также при медленном росте ряда микробов может наблюдаться «малая бактериурия» с недооценкой ее степени [47]. Малая бактериурия имеет большее значение для подтверждения инфекции мочевой системы у мальчиков, так как контаминация мочи для них нетипична. Неоднозначная диагностическая ситуация

возникает при микстинфекции с ростом 2 и более бактерий [48], когда достаточно сложно определиться в инициаторе воспаления.

Важной причиной трудностей идентификации возбудителей инфекции мочевой системы, которая, возможно, объясняет не только вышеуказанные бактериологические недостатки, но и в конечном счете, несовершенство этиотропной терапии, является способность уропатогенов образовывать биопленки — матрикс из полимерных веществ, внутри которых накапливаются микроорганизмы с повышенной вероятностью мульти- и панрезистентности к антибиотикам (в связи с живучестью при их разведении, в десятки раз превышающую минимальную подавляющую концентрацию), как правило, не совпадающие с планктонной флорой [44, 49, 50].

Подтверждениями несовершенства подхода к определению возбудителя инфекции мочевой системы по результатам бактериологического анализа мочи являются факты высокой частоты (до 50%) несовпадений определяемой чувствительности к антибиотикам с результатами клинической эффективности, отмеченные еще в 1973 г. при остром пиелонефрите у взрослых [51]. Напротив, применение препарата, не действующего *in vitro* на выделенный штамм, абсолютно не исключает санирования или излечения пациентов с пиелонефритом или неосложненной инфекцией мочевой системы [51, 52].

Возможные неудачи в лечении инфекции мочевой системы с помощью, казалось бы, целесообразного препарата находят объяснение в результатах исследований, показавших далеко не полное соответствие выделяемой из мочи микрофлоры инициаторам почечного воспаления. В частности, колибациллярный или иной грамотрицательный характер бактериурии сопровождается выделением стафилококка из пиелонефритического очага у взрослых с осложненным течением мочекаменной болезни [53], а совпадение микрофлоры лоханочной мочи (из пиелостом или стентов) и полу-

ченной при мочеиспускании у детей с обструктивным пиелонефритом обнаружено лишь в 22% случаев [54]. Кроме того, на модели экспериментального восходящего пиелонефрита показано отсутствие высева кишечной палочки из пораженной почки [55].

Позициям доминирующих в современных протоколах лечения инфекции мочевой системы мероприятий, направленных главным образом (если не исключительно) на предполагаемые микробные факторы, в большей степени противоречит сопоставимая эффективность приема уросептиков и плацебо при неосложненной инфекции мочевой системы [56], а также результаты пилотного исследования, продемонстрировавшего отсутствие необходимости применения антибиотиков для излечения от острого цистита в случае монотерапии растительными средствами [57].

В педиатрической практике показаны статистически незначимые различия в длительности клинико-лабораторных признаков инфекции мочевой системы в группах детей с отсроченным назначением антибиотиков (или их не получавших из-за отсутствия согласия на лечение) и на стандартной терапии [58].

Таким образом, этиотропная направленность терапии инфекции мочевой системы наталкивается на ряд существенных сложностей, связанных с недостаточностью верификационных возможностей определения возбудителя заболевания, с высокими темпами формирования резистентности бактерий к антибиотикам, опережающими создание одобренных для применения в медицинской практике новых препаратов, их коллатеральным повреждающим действием. На разрешение этих проблем способны повлиять не только мероприятия по управлению антибиотикорезистентностью, стоящие на повестке дня в отечественной и зарубежной практике [19, 59], но и изменение стратегии лечения инфекции мочевой системы в виде сбалансированности этиологических и патогенетических составляющих.

Конфликт интересов не представлен.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Игнатова М.С.* Патология органов мочевой системы у детей (современные аспекты). Нефрология и диализ 2004; 6: 2: 127–132. (Ignatova M.S. Pathology of urinary tract in children (new aspects). Nefrologiya i dializ 2004; 6: 2: 127–132. (in Russ.))
2. *Winberg J., Bollgren L., Kallenius G. et al.* Clinical pyelonephritis and focal scarring. A selected review of pathogenesis, prevention and prognosis. *Pediatr Clin North Am* 1982; 29: 801–814.
3. Федеральная служба государственной статистики Росстат. 2016; <http://www.gks.ru>. (Federal service of state statistics Rosstat. 2016; <http://www.gks.ru>. (in Russ.))
4. *Bhat R.G., Katy T.A., Place F.C.* Pediatric urinary tract infections. *Emerg Med Clin North Am* 2011; 29: 3: 637–653.
5. *Winberg J., Bergstrom T., Jacobsson B.* Mortality, age and sex distribution, recurrences and renal scarring in distribution, recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood. *Kidney Int* 1975; Suppl: S101–S106.
6. *Nuutinen M., Uhari M.* recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1: 69–72.
7. *Garin E.H., Campos A., Homsy Y.* Primary vesico-ureteral reflux: review of current concepts. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 2: 249–256.
8. *Silva J.M.P., Diniz J.S.S., Silva A.C.S. et al.* Predictive factors of chronic kidney disease in severe vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1285–1292.
9. *Молчанова Е.А., Валов А.Л., Каабак М.М.* Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей. Нефрология и диализ 2003; 5: 1: 64–68. (Molchanova E.A., Valov A.L., Kaabak M.M. The first results of keeping chronic renal failure registry for children in Russia. Nefrologiya i dializ 2003; 5: 1: 64–68. (in Russ.))

10. Хрущева Н.А., Макарова Ю.В., Маслов О.Г. и др. К вопросу об эпидемиологии и структуре хронической почечной недостаточности у детей Свердловской области (тезисы). *Нефрология и диализ* 2007; 9: 3: 263–264. (Khrushova N.A., Makarova Yu.V., Maslov O.G. et al. About of epidemiology and structure of chronic renal failure in children of Sverdlovsk region (Abstr. (in Russ.)). *Nefrologiya i dializ* 2007; 9: 3: 263–264. (in Russ.))
11. Учайкин В.Ф., Зверев В.В. Роль инфекции в соматической патологии у детей. *Вестник РАМН* 2000; 11: 40–47. (Uchaykin V.F., Zverev V.V. Role of infection in somatic pathology of children. *Vestnik RAMN* 2000; 11: 40–47. (in Russ.))
12. Сафина А.И. Дифференцированный подход к антибактериальной терапии пиелонефрита у детей г. Казани с учетом течения заболевания и возраста. *Нефрология и диализ* 2004; 6: 3: 253–261. (Safina A.I. Differential approach to antibacterial therapy of pyelonephritis in children from Kazan according the disease and age. *Nefrologiya i dializ* 2004; 6: 3: 253–261. (in Russ.))
13. Вялькова А.А., Данилова Е.И., Гриценко В.А. Региональный регистр и особенности антибиотикорезистентности возбудителей хронического пиелонефрита у детей. V Российский конгресс по детской нефрологии. Сборник тезисов. Воронеж, 2006; 47–48. (Vialkova A.A., Danilova Ye.I., Gritsenko V.A. The regional register of features and drugresistance of causal agents in children with chronic pyelonephritis (abstr. (in Russ.)). Russian congress for Pediatric Nephrology. Voronezh, 2006; 47–48. (in Russ.))
14. Летифов Г.М., Каплиева О.В., Бурова И.Я. и др. Изменчивость этиологической структуры и антибиотикочувствительность уропатологической флоры при пиелонефрите у детей. *Медицинский вестник Юга России* 2012; Приложение: 50. (Letifov G.M., Kaplieva O.V., Burova I.Ja. et al. The variability of antibioticosensibility of uropathogens for pyelonephritis in children. *Meditsinskij vestnik YUga Rossii* 2012; Suppl: 50. (in Russ.))
15. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М 2014; 62. (Antimicrobial therapy and prophylaxis of renal infections, urinary tract infections and male genital tract infection: Russian national recommendations. Moscow 2014; 62. (in Russ.))
16. Вагенлехнер Ф.М.Е., Набер К.Г. Лечение инфекций мочеполовой системы: настоящее и будущее. *РМЖ* 2009; 17: 9: 655–660. (Wagenlehner F.M.E., Naber K.G. Treatment of urinary tract infections: presence and future. *RMZH* 2009; 17: 9: 655–660. (in Russ.))
17. Возрастающая угроза антимикробной резистентности. Возможные меры. ВОЗ, 2013; http://apps.who.int/iris/bistrem/10665/44812/16/9789244503188_rus.pdf. (The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. WHO, 2013; http://apps.who.int/iris/bistrem/10665/44812/16/9789244503188_rus.pdf (in Russ.))
18. Козлов Р.С. Проблема антибиотикорезистентности в педиатрии. *РМЖ* 2014; 3: 238. (Kozlov R.S. Problem of antibiotic resistance in pediatrics. *RMZH* 2014; 3: 238. (in Russ.))
19. Стратегия и тактика применения антимикробной средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В.Яковлева. М: ООО «Компания БОРГ-ЭС» 2012; 92. (Strategies and tactics of antimicrobial therapy in medical department of Russia. Russian national recommendations. Saveljev V.S., Gelfand B.R., Yakovlev S.V. (Eds). Moscow: ООО «Compania BORGES», 2012; 92. (in Russ.))
20. Winberg J., Herthelius-Elman M., Mollby R., Nord C.E. Pathogenesis of urinary tract infection-experimental studies of vaginal resistance to colonization. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 5: 509–514.
21. Bollgren I., Winberg J. The periurethral aerobic bacterial flora in girls highly susceptible to urinary infections. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65: 81–87.
22. Hansson S., Jodal V. Treatment of other infections in patients with untreated asymptomatic bacteriuria (Abstr). XXI Ann Meet Europ Sos Paediatric Nephrol. Budapest, 1987; F5.1.3.
23. Лукьянов А.В., Долгих В.Г., Турица А.А. Инфекции мочевой системы у детей — от Вальтера Бирка до наших дней. *Нефрология и диализ* 2006; 8: 3: 272–277. (Lukjanov A.V., Dolgikh V.T., Turitsa A.A. Urinary tract infection in children — from Walter Birk to now. *Nefrologiya i dializ* 2006; 8: 3: 272–277. (in Russ.))
24. Мельникова М.В., Федосов Е.Ф., Авдеева Т.Г. Характеристика микрофлоры препуциального мешка, кишечника и мочевых путей при баланопоститах у детей. Рос конгресс по детской нефрологии. Воронеж, 2006; 146–147. (Melnikova M.V., Fedosov E.F., Avdeeva T.G. Microbial characterization of prepuccial sac, gut and urinary tract for balanopostitis in children (Abstr). Russian Congress for pediatric nephrology. Voronezh, 2006; 146–147. (in Russ.))
25. Вялькова А.А., Бухарин О.В., Гриценко В.А. и др. Современное представление об этиологии микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей. Актуальные проблемы нефрологии. Мат. научно-практической конференции. Оренбург, 2001; 32–47. (Vialkova A.A., Bukharin O.V., Gritsenko V.A. et al. Modern view of aetiology for inflammatory disease of urinary organs in children. Actual problems of nephrology. Orenburg, 2001; 32–47. (in Russ.))
26. Nagler-Anderson R., Walker W.A. Механизмы управления реактивностью к пищевым антигенам. Аллергические заболевания у детей и окружающая среда. М: ООО «Нью Информ» 2005; 78–89. (Nagler-Anderson R., Walker W.A. The stewardship mechanisms of reactivity to food antigens. Allergic disease in children and environment. Moscow: ООО «Nestle Fud» 2005; 78–89. (in Russ.))
27. Hoberman A., Wald E.R., Hickey R.W. et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999; 104: 79–86.
28. Montini G., Tofsolio A., Lucchetta P. et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis children: multicentre randomised non-inferiority trial. *BMJ* 2007; 25: 335–386.
29. Земсков А.М., Караулов А.В., Земсков В.М. Комбинированная иммунотерапия. М: «Наука» 1994; 260. (Zemskov A.M., Karaulov A.V., Zemskov V.M. Combinatorial immunocorrection. Moscow: Nauka 1994; 260. (in Russ.))
30. Горемыкин В.И., Протопопов А.А., Егорова И.А. и др. Дезадаптирующие факторы в индивидуализации программ лечения пиелонефрита у детей. III Ежегодный нефрологический семинар. СПб 1995; 77–78. (Goremikin V.L., Protoporov A.A., Egorova I.A. Disadaptation in personal programs treatment for pyelonephritis in children. III Annual nephrological seminar. SPb 1995; 77–78. (in Russ.))
31. El-Mouedden M., Guy Lauret G., Mingot-Leclercq M. et al. Apoptosis in renal proximal tubules of rats treated with low doses of aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3: 665–675.
32. Smoyer W.E., Kelly C.J., Kaplan B.S. Tubulointerstitial nephritis. *Pediatric Nephrology*. M.A. Holliday, T.M. Barrat, E.D. Avner (Eds). Baltimore: Williams and Wilkins 1994; 890–907.
33. Smith J., Finn A. Antimicrobial prophylaxis. *Arch Dis Child* 1999; 80: 388–392.
34. Smellie J.M., Gruneberg R.N., Leahey A., Atkins W.S. Long-term low-dose co-trimoxazole in prophylaxis of childhood urinary tract infection: clinical aspects. *Br Med J* 1976; 2: 2003–2006.
35. Lohr J.A., Nunley D.H., Howards S.S., Ford R.F. Prevention of recurrent urinary tract infections in girls. *Pediatrics* 1977; 59: 562–565.
36. Morton S.C., Shekelle P.G., Adams J.L. et al. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 129–138.
37. Mattoo T.K. Evidence for and against urinary prophylaxis in vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2379–2382.

38. Drlica K. Antibiotic resistance: can we beat the bugs? Drug Disco Today 2001; 14/6: 714–715.
39. Beetz R. May we go on with antibacterial prophylaxis for urinary tract infection? *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1: 5–13.
40. Бекмурзаева Г.Б., Османов И.М., Захарова И.Н. и др. Перспективный метод диагностики инфекции мочевой системы. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60: 4: 198–199. (Bekmurzaeva G.B., Osmanov I.M., Zakharova I.N. et al. Prospective method for diagnosis of urinary tract infection. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2015; 60: 4: 198–199. (in Russ.))
41. Maxam A.M., Gilbert W.A. A new method of sequencing DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 560–564.
42. Коган М.И., Набока Ю.Л., Ибишев Х.С. и др. Сравнительный анализ микробного спектра мочи, исследованного при стандартном и расширенном микробиологическом исследовании при остром пиелонефрите. Рациональная фармакотерапия в урологии. М 2012; 51–52. (Kogan M.I., Naboka Yu.L., Ibishev H.S. et al. Evaluation of urinary microbial spectrum studied by standart and spread microbiological analysis in acute pyelonephritis (Abstr). *Rational pharmacotherapy in urology*. Moscow 2012; 51–52. (in Russ.))
43. Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C. et al. Guidelines on urinary and male genital tract infections. *European Association of urology*, 2013; 84.
44. Сиякова Л.А., Жуховицкий В.Г., Сухина М.А., Штейнберг М.Л. Роль биопленкообразующих возбудителей в этиологии и патогенезе рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей. Рациональная фармакотерапия в урологии. М 2012; 103–104. (Sinjakova L.A., Zhuhovitskij V.G., Suhina M.A., Shtejnberg M.L. Role of biofilm-forming bacteriums in aetiopathogenesis of recurrent lower urinary tract infections. *Rational pharmacotherapy in urology*. Moscow 2012; 103–104. (in Russ.))
45. Длин В.В., Османов И.М., Корсунский А.А., Малкош А.В. Пиелонефрит. В кн.: Инфекция мочевой системы у детей. Руководство для врачей. Под ред. В.В. Длин, И.М. Османова, О.Л.Чугуновой, А.А.Корсунского. М.: «М-Арт» 2011; 133–174. (Dlin V.V., Osmanov I.M., Korsunskij A.A., Malcotch A.V. Pyelonephritis. In: *Urinary tract infection in children. Guidebook for medical practitioners*. V.V. Dlin, I.M.Osmanov, O.L.Chugunova, A.A.Korsunsky (Eds). Moscow: ООО «М-Арт» 2011; 133–174. (in Russ.))
46. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Шилов Е.М. и др. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Руководство для практикующих врачей. М: «Литтерра» 2006; 895. (Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Shilov E.M. et al. *Rationale for drug therapy in nephrology: a guidebook for medical practitioners*. M: Litterra 2006; 895. (in Russ.))
47. Франц М., Хорл У. Наиболее частые ошибки диагностики и ведения инфекции мочевых путей. *Нефрология и диализ* 2000; 2: 4: 340–347. (Franz M., Horl W.H. Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. *Nefrologiya i dializ* 2000; 2: 4: 340–347. (in Russ.))
48. Топтун М.Д., Василевский И.В., Скепьян Е.Н. Анализ спектра возбудителей инфекций мочевых путей у детей на амбулаторном этапе. Материалы конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». М 2013; 140–141. (Toptun M.D., Vasilevskiy I.V., Skepyjan E.N. Etiology spectrum for urinary tract infections in children on ambulatory stage. *Congress «Innovative technologies in pediatrics and children's surgery»*. Moscow 2013; 140–141. (in Russ.))
49. Петухова И.Н. Роль биопленок в хронизации мочевых инфекций. *Урология сегодня* 2013; 24: 2: 2–4. (Petuhova I.N. Role of biofilm for chronic urinary infections. *Urologia today* 2013; 24: 2: 2–4. (in Russ.))
50. Tapiainen T., Hanni A.M., Salo J. et al. Escherichia coli biofilm formation and recurrences of urinary tract infection in children. *Eur J. Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 33: 1: 111–115.
51. Пытель А.Я., Голигорский С.Д. Избранные главы нефрологии и урологии. Л: «Медицина» 1973; 300. Pitel A.Ja., Goligorskij S.D. The diverse chapters of nephrology and urology. L: «Meditsina» 1973; 300.
52. Ferry S.A., Holm S.E. Stenlund H. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of piv-mecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Scand J Prim Health Care* 2007; 25: 49–57.
53. Шабад А.Л., Гусев Б.С., Соловьев Н.К., Кузнецов В.М. Аллергено-рентгенографический провокационный тест как метод диагностики хронического пиелонефрита. *Урол и нефрол* 1987; 2: 15–19. (Shabad A.L. Gusev B.S., Soloviev N.K., Kuznetsov V.M. Allergen-renographic provocative test us method of dianosies for chronic pyelonephritis. *Urol i nefrol* 1987; 2: 15–19. (in Russ.))
54. Кириллов В.И., Тебloeва Л.Т., Алексеев Е.Б. и др. Идентификация возбудителей инфекций мочевыводящих путей у детей. *Педиатрия* 1997; 6: 8–13. (Kirillov V.I., Tebloeva L.T., Alekseev E.B. et al. The aetiology identification of urinary tract infections in children. *Pediatriya* 1997; 6: 8–13. (in Russ.))
55. Зайкова Н., Длин В., Петрович В. и др. Динамика патологических изменений в паренхиме почек при инфицированном и неинфицированном пузырно-мочеточниковом рефлюксе у крыс. *Клин нефрология* 2011; 5: 64–71. (Zajkova N., Dlin V., Petrovich V. et al. Dynamics of pathologic changes in renal parenchyma for infective and non-infective vesicoureteral reflux in rats. *Clinicheskaya Nefrologia* 2011; 5: 64–71. (in Russ.))
56. Christiaens T.C., De Meyere M., Verchraegen G. et al. Randomised controlled trial of nitrofurantion versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002; 52: 729–734.
57. Прилепская Е.А., Зайцев А.В. Инфекции нижних мочевыводящих путей: альтернативный подход к терапии. *РМЖ* 2014; 29: 2108–2110. (Prilepskaya E.A., Zaitsev A.V. Lower urinary tract infections: alternative therapy. *RMZH* 2014; 29: 2108–2110. (in Russ.))
58. Кириллов В.И., Богданова Н.А., Никитина С.Ю. Альтернативные подходы к лечению инфекций мочевой системы у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60: 4: 205–206. (Kirillov V.I., Bogdanova N.A., Nikitina S.Yu. Alternative approaches to treatment of urinary tract infections in children. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2015; 60: 4: 205–206. (in Russ.))
59. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for developing an Institutional program of enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159–177.

Поступила 20.09.2016
Received on 2016.09.20

Гастроинтестинальные проявления митохондриальной дисфункции

А.А. Зиганшина

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Gastrointestinal manifestations of mitochondrial dysfunction

A.A. Ziganshina

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia

Цель: осветить современные представления о гастроинтестинальных проявлениях митохондриальной дисфункции. Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной гастроинтестинальным проявлениям митохондриальной дисфункции. Функциональные заболевания пищеварительного тракта широко распространены в педиатрической практике, однако на сегодняшний день недостаточно изучены их этиология и патогенез. По данным литературы, нарушения клеточного энергообмена могут лежать в основе нарушения моторики органов желудочно-кишечного тракта — при синдроме циклической рвоты, желудочно-пищеводном рефлюксе, гастростазе, хронической диарее, запорах, синдромах псевдообструкции кишечника, мальабсорбции, синдроме раздраженного кишечника, а также при заболеваниях печени и поджелудочной железы.

Ключевые слова: дети, митохондриальная дисфункция, нарушения клеточного энергообмена, болезни желудочно-кишечного тракта, нарушения моторики, функциональные заболевания.

Для цитирования: Зиганшина А.А. Гастроинтестинальные проявления митохондриальной дисфункции. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 38–42. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–38–42

Objective: to highlight the current concepts of gastrointestinal manifestations of mitochondrial dysfunction. The data available in Russian and foreign literature on the gastrointestinal manifestations of mitochondrial dysfunction were analyzed. Functional digestive diseases are common in pediatric practice; however, their etiopathogenesis has not been adequately explored today. According to the literature, impaired cellular energy metabolism may underlie gastrointestinal motility disorders in cyclic vomiting syndrome, gastroesophageal reflux, gastric stasis, chronic diarrhea, constipation, intestinal pseudoobstruction, malabsorption syndrome, irritable bowel syndrome, as well as diseases of the liver and pancreas.

Key words: children, mitochondrial dysfunction, impaired cellular energy metabolism, gastrointestinal diseases, tract, motility disorders, functional diseases.

For citation: Ziganshina A.A. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial dysfunction. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 6: 38–42 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–38–42

Функциональные заболевания занимают одну из лидирующих позиций в структуре патологии органов желудочно-кишечного тракта. Определенные сложности в диагностике данных заболеваний представляет тот факт, что они не имеют органического субстрата. При этом зачастую субъективные жалобы пациентов могут существенно не отличаться от таковых, возникших вследствие истинного повреждения тканей. Нарушения моторики органов желудочно-кишечного тракта не должны оставаться без должного внимания, так как со временем неизбежно приводят ко вторичным изменениям, которые проявляются в виде нарушения переваривания и всасывания, дисбиоза кишечника. Данные процессы еще более усугубляют нарушения моторики, порождая «порочный круг», способствующий трансформации патологии в органическую. Отсутствие структурных изменений не исключает наличия биохимических расстройств. На сегодняшний день недостаточно изучены этиология и патогенез функциональных состояний. Среди

причин возникновения принято выделять: неправильный образ жизни, травматические повреждения, стресс [1]. Кроме того, необходимо помнить о влиянии генетических и экологических патогенных факторов на течение большинства заболеваний.

Митохондриальные заболевания являются наиболее распространенными наследственными болезнями обмена веществ с частотой примерно 1: 5000 — 1:10 000 живорожденных, по данным разных авторов [2]. Митохондрии — это клеточные органеллы, ответственные за осуществление окислительного фосфорилирования, в результате которого производится энергия в виде аденозинтрифосфата (АТФ) [3]. Этот процесс осуществляется с участием четырех комплексов (комплекс I–IV) дыхательной цепи и АТФ-синтазы. Обнаружено как минимум 37 митохондриальных генов, кодирующих субъединицы комплексов дыхательной цепи, транспортные и рибосомальные РНК.

Митохондриальные заболевания привлекают особое внимание педиатров в связи с тем, что дебют зачастую происходит в младенчестве или в раннем возрасте. По данным литературы, известно около 20 клинических фенотипов митохондриальных болезней детей раннего возраста, а также не менее 6 фенотипов патологии детского возраста.

© Зиганшина А. А., 2016

Адрес для корреспонденции: Зиганшина Арина Алексеевна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета
420012 Казань, ул. Бутлерова, д.49.

Митохондриальная дисфункция может возникнуть в результате мутаций как ядерной ДНК, так и митохондриальной ДНК (мтДНК) [4]. Согласно результатам проведенных исследований, большая часть митохондриальных заболеваний связана с дефектами генов ядерной ДНК. Предполагается, что у детей они ответственны за 80% случаев митохондриальных болезней. На сегодняшний день известно более 1000 генов ядерной ДНК, мутации которых могут вести к подобным состояниям; они наследуются ауто-сомно-доминантно, или рецессивно, или сцепленно с хромосомой X.

Репликация мтДНК проходит более интенсивно, чем ядерной, поэтому осуществляется быстрое накопление возникших мутаций под влиянием патогенов (феномен гетероплазмии) [5]. Таким образом, с возрастом увеличивается доля поврежденной мтДНК с прогрессированием клинических проявлений, которые далеко не всегда укладываются в конкретные синдромы. Цитоплазматически расположенная мтДНК передается исключительно через яйцеклетку матери. Таким образом, дети приобретают идентичный материнскому набор мтДНК [6].

Митохондриальная ДНК более подвержена мутациям, чем ядерная [7]. Однако, чтобы увидеть проявления аномалий митохондриальной дыхательной цепи, количество мутантной мтДНК должно превысить пороговый уровень. Процент измененной ДНК обычно различается как внутри семьи, так и в системах организма. Этот факт может послужить объяснением вариабельности клинических проявлений у пациентов с митохондриальными заболеваниями. Более того, одна и та же мутация способна повлечь за собой развитие различных клинических синдромов [8].

На сегодняшний день выявлено более 200 нозологий, причиной которых служат мутации мтДНК [9]. Наиболее уязвимыми являются ткани с высокими энергетическими потребностями, такие как нервная и мышечная. В связи с этим данное состояние традиционно ассоциируется клиницистами с миопатией. Однако следует подчеркнуть, что метаболические нарушения отмечаются и в тканях других органов: головного мозга, кишечника, сердца, почек, печени, желез внутренней и внешней секреции, костного мозга, органов чувств и др. [10]. Следственно, высока вероятность возникновения сочетанных полиорганных поражений. Проведенные исследования демонстрируют вовлечение в патологический процесс желудочно-кишечного тракта при мутациях мтДНК [11].

В то же время митохондриальные нарушения могут наблюдаться при нозологиях, которые не являются первичными митохондриальными цитопатиями [12]. Однако при этих состояниях дисфункция митохондрий оказывает значительное влияние на патогенез и клинические проявления заболеваний.

Митохондриальным расстройством, поражающим кишечник, является **митохондриальная нейрога-**

строинтестинальная энцефаломиопатия (MNGIE), она же — митохондриальная энцефаломиопатия с сенсорной полинейропатией, офтальмоплегией и псевдообструкцией, окулогastroинтестинальная мышечная дистрофия, или семейная висцеральная миопатия тип II. Это гетерогенное ауто-сомно-рецессивное состояние, которое может быть обусловлено мутациями ряда генов ядерной ДНК — *TYMP*, *RRM2B*, *POLG*. MNGIE, характеризуется желудочно-кишечными и печеночными симптомами, которые могут проявиться в любом возрасте, как правило, в форме гепатомегалии или печеночной недостаточности у новорожденных, судорог или диареи в младенчестве, печеночной недостаточности или хронической кишечной непроходимости у детей и взрослых. У больных наблюдаются серьезные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, мальабсорбция в сочетании с офтальмоплегией, птозом, периферической нейропатией и лейкоэнцефалопатией. Тонкий кишечник дилатирован или имеет несколько дивертикулов, амплитуда сокращений типична для миопатии. Для диагностики нейрогастроинтестинальной энцефаломиопатии могут использоваться следующие методы: определение молочной кислоты в сыворотке крови, мышечных ферментов (креатинфосфокиназы, трансаминаз) и тимидин-фосфориллазы в циркулирующих лейкоцитах [13].

Некоторые пациенты с **синдромом Кернса—Сейра** имеют комбинацию нарушений кишечной моторики или преходящую дисфагию ввиду аномальной координации распространения сокращений глотки и скелетных мышц пищевода [14]. Характерны мышечные боли и спазмы, а также системный лактатацидоз. В кишечнике отмечается гипертрофия циркулярного мышечного слоя, атрофия продольных мышц, в нейронах и мышцах кишечника определяются мегамитохондрии. Уровень креатинфосфокиназы, трансаминаз умеренно повышен, биопсия мышц при окрашивании красителем Гомори показывает характерные «рваные» красные волокна, которые появляются в результате гипертрофии митохондрий под сарколеммой в некоторых мышечных волокнах, в то время как в других мышечных волокнах эти органеллы отсутствуют. Окрашивание дыхательных ферментов в мышцах позволяет точно определить функциональный дефект.

Клинические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта характерны и для других первичных расстройств клеточного энергообмена. К примеру, обязательным признаком **синдрома Пирсона** является нарушение экзокринной функции поджелудочной железы за счет атрофии ацинусов и фиброза [15]. Не исключаются рвота, гастропарез, псевдообструкция кишечника и другие нарушения перистальтики. В то время как преобладающим гастроинтестинальным проявлением **митохондриальной энцефалопатии с лактатацидозом и инсуль-**

топодобными эпизодами (синдром MELAS) является хроническая диарея. Имеются данные о наличии эпизодов рвоты и дисфагии при **подострой некротизирующей энцефаломиопатии Ли**. Кишечная псевдообструкция и стеатозный гепатит являются одними из возможных симптомов **синдрома миоклонус-эпилепсии с «рванными» красными волокнами в скелетных мышцах (MERRF)** [16].

В связи с тем что при митохондриальной дисфункции в первую очередь поражается мышечная и нервная ткань, следует уделить особое внимание нарушениям моторики. На сегодняшний день проведен ряд исследований, посвященных данной проблеме. Дисфагия и желудочно-кишечные нарушения часто встречаются при митохондриальных болезнях, в том числе у пациентов-носителей **мутации m.3243A>G** [17]. В исследовании популяции носителей данной мутации 61% пациентов имел и патологию пищеварительного тракта, например, нарушение моторики желудка. Более выраженные изменения наблюдаются в теле желудка и слизистой полости рта, что проявляется тошнотой, рвотой и болью в эпигастрии. Проведенные исследования подчеркивают, что возникающий в результате митохондриальной патологии энергодифицит непосредственно является причиной желудочно-кишечных симптомов. Кроме того, разумно предполагать, что мутация A3243G влияет на работу автономной нервной регуляции желудка, порождая нарушения моторики. У пациентов-носителей мутации m.3243A>G были описаны такие тяжелые заболевания пищеварительного тракта, как синдром псевдообструкции кишечника, запор, требующий хирургического лечения, и панкреатит. Исследование Р. Лаата и соавт. доказывает, что дисфагия и желудочно-кишечные нарушения (в большей степени запор) очень распространены у носителей мутации m.3243A>G. У 18–38% этих больных встречается дисфагия, которая нуждается в особой стратегии лечения, так как наиболее вероятной причиной дисфагии в таких случаях является мышечная слабость. Например, при нарушении глотания в результате травмы головного мозга очень часто назначают загустители, которые усугубляют дисфагию при митохондриальной патологии, требуя дополнительных энергозатрат на продвижение пищи.

Пациенты с мутациями мтДНК часто страдают от симптомов, которые перекликаются с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. **Синдром циклической рвоты** является расстройством, для которого во многих случаях характерно материнское наследование вариантов последовательности мтДНК [18]. В исследовании Р. Боулса и соавт. были найдены два общих однонуклеотидных полиморфизма мтДНК: C16519T и G3010A, которые связаны с синдромом циклической рвоты и мигренью у пациентов с однонуклеотидным полиморфиз-

мом 7028C мтДНК (гаплогруппа Н). Несмотря на то что гаплогруппа Н определяется указанным полиморфизмом 7028C, неизвестно, какие именно полиморфизмы мтДНК на самом деле приводят к функциональным последствиям. Гаплогруппа Н является очень сложной и имеет множество составляющих субгаплогрупп. Полученные данные свидетельствуют о том, что генотип 3010G может быть связан с более медленным опорожнением желудка на 120-й минуте по сравнению с вариантом 3010A. Пока не ясно, может ли сравнительно более быстрое опорожнение желудка объяснить развитие рвоты при синдроме циклической рвоты и мигрени. Полиморфизм мтДНК 3010A связан с неспецифической болью в животе. Исследования эндофенотипа предоставляют первые доказательства того, что изменчивость мтДНК влияет на функции желудка как у здоровых людей, так и у страдающих функциональными заболеваниями пищеварительного тракта, а также доказательства ассоциации мтДНК с такими состояниями, как синдром циклической рвоты и мигрень.

Вполне возможно, что **синдром раздраженного кишечника** может быть связан с материнским наследованием вариантов последовательности мтДНК. Исследование М. Camilleri и соавт. показало, что гаплогруппа Н (7028C) связана с уменьшением шансов возникновения запоров и перемежающегося синдрома раздраженного кишечника по отношению ко всем другим гаплогруппам (7028T).

Нарушения моторики могут наблюдаться в любом из отделов кишечной трубки. Наиболее вероятно, что причиной служит вегетативная дисфункция и мышечная слабость стенки кишечника [19]. Нельзя исключить наличие атрофии ворсин тонкого кишечника. Вирусные заболевания могут еще более существенно замедлить перистальтику. Снижение сократительной функции толстого кишечника клинически проявляется нерегулярностью стула, чередованием плотного кала и диареи или неполного опорожнения кишечника. Некоторые пациенты испытывают трудности с дефекацией даже при наличии мягкого стула. В отдельных случаях этому способствует большой объем каловых масс. У данной группы пациентов могут также наблюдаться проявления вегетативной дисфункции: нарушение терморегуляции, непереносимость жары и холода, патологическая потливость, тахи- и брадикардия, головокружение, ортостатические изменения частоты сердечных сокращений и артериального давления, а также дисфункция мочевого пузыря. Кроме того, у пациентов с энергетическими расстройствами имеется риск возникновения гипотиреоза и надпочечниковой дисфункции, которые сами по себе могут послужить причиной запора [20].

Команда российских исследователей проводила изучение энергетической функции у детей с нарушениями моторики пищеварительного тракта, в част-

ности: с **патологическим желудочно-пищеводным рефлюксом, хроническим запором**, а также с сочетанием двух вышеперечисленных патологических состояний. По результатам, у всех пациентов при цитохимическом определении активности митохондриальных ферментов в лейкоцитах периферической крови были выявлены расстройства энергообмена в форме патологического функционирования митохондрий. Кроме того, для указанных нозологий характерно наличие лактат-ацидоза. При этом у представителей группы с сочетанной патологией желудочно-кишечного тракта нарушения были более выражены. На фоне курсового приема препарата коэнзима Q₁₀ отмечался положительный эффект как в уменьшении клинических симптомов, так и в коррекции энергетической дисфункции у детей с нарушениями моторики пищеварительного тракта [21].

Таким образом, многообразие проявлений митохондриальной дисфункции, а также непосредственное участие нарушения клеточного энергообмена в возникновении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта подчеркивают значимость проведения научных исследований по данной тематике с целью уточнения этиологии и патогенеза обширной группы состояний, широко распространенных в педиатрической практике и имеющих неоднозначный прогноз. Полученные знания должны быть использованы для совместного формирования стратегии профилактики и коррекции выявленных расстройств на патогенетическом уровне на ранних стадиях заболеваний специалистами в сфере митохондриальных болезней и гастроэнтерологами.

Конфликт интересов не представлен.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И. и др. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. М: РГМУ 2005; 36. (Bel'mer S.V., Gasilina T.V., Havkin A.I. et al. Functional disorders of the digestive system in children. Moscow: RSMU 2005; 36. (in Russ.))
2. Николаева Е.А. Диагностика и профилактика ядерно-кодированных митохондриальных заболеваний у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 2: 19–28. (Nikolaeva E.A. Diagnosis and prevention of nuclear-encoded mitochondrial diseases in children. Ros Vestn Perinatol I Pediatr 2014; 2: 19–28. (in Russ.))
3. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Невинский Г.А. и др. Роль митохондриальной дисфункции в патогенезе социально-значимых заболеваний. Известия Иркутского государственного университета 2008; 1: 2: 11–14. (Sudakov N.P., Nikiforov S.B., Nevinskij G.A. et al. The role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of socially significant diseases. Izvestija Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta 2008; 1: 2: 11–14. (in Russ.))
4. Neustadt J. Mitochondrial dysfunction and diseases. Integrative Medicine 2006; 5: 3: 14–20.
5. Никитина Л.П., Аникина Л.В., Соловьева Н.В. и др. Митохондриальные болезни (обзор литературы). Особенности клиники отдельных нозологических форм. Сообщение IV. Забайкальский медицинский вестник 2012; 2: 179–187. (Nikitina L.P., Anikina L.V., Solov'eva N.V. et al. Mitochondrial diseases (Review). The clinical features of selected nosological forms. Report IV. Zabajkal'skij medicinskij vestnik 2012; 2: 179–187. (in Russ.))
6. Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н. и др. Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2007; 1: 41–47. (Vasjuk Yu.A., Kulikov K.G., Kudrjakov O.N. et al. Secondary mitochondrial dysfunction in acute coronary syndrome. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii 2007; 1: 41–47. (in Russ.))
7. Никитина Л.П., Гомбоева А.Ц., Соловьева Н.В. и др. Митохондриальные болезни. Часть I. Генетический аппарат митохондрий. ЭНИ Заб мед вестн 2011; 1: 134–135. (Nikitina L.P., Gomboeva A.C., Solov'eva N.V. et al. Mitochondrial disease. Part I. The genetic apparatus of mitochondria. JeNI Zab med vestn 2011; 1: 134–135. (in Russ.))
8. Camilleri M., Carlson P., Zinsmeister A.R. et al. Mitochondrial DNA and gastrointestinal motor and sensory functions in health and functional gastrointestinal disorders. AJP – Gastrointestinal and Liver Physiology 2009; 296: 510–516.
9. Глоба О.В., Журкова Н.В., Кондакова О.Б. и др. Клинический полиморфизм митохондриальной дисфункции у детей. Современные проблемы науки и образования 2008; 4: 52–53. (Globa O.V., Zhurkova N.V., Kondakova O.B. et al. Clinical polymorphism of mitochondrial dysfunction in children. Sovremennye problemy nauki obrazovanija 2008; 4: 52–53. (in Russ.))
10. Студеникин В.М., Глоба О.В. Митохондриальная патология у детей. Лечащий врач 2016; 1: 32–35. (Studenikin V.M., Globa O.V. Mitochondrial pathology in children. Lechashhij vrach 2016; 1: 32–35. (in Russ.))
11. Fujii A., Yoneda M., Ohtani M. et al. Gastric Dysmotility Associated with Accumulation of Mitochondrial A3243G Mutation in the Stomach. Internal Medicine 2004; 43: 12: 1126–1130.
12. Сухоруков В.С., Ключников С.О. Энерготропная терапия в современной педиатрии. Вестн педиатр фармакол и нутрициол 2006; 3: 2: 52–61. (Suhorukov V.S., Kljuchnikov S.O. Energotropic therapy in modern pediatrics. Vestn pediatr farmakol i nutricional 2006; 3: 2: 52–61. (in Russ.))
13. Camilleri M. Enteric nervous system disorders: genetic and molecular insights for the neurogastroenterologist. Neurogastroenterology and Motility 2001; 13: 277–295.
14. Николаева Е.А., Леонтьева И.В., Себелева И.А. и др. Клинический полиморфизм синдрома Кернса–Сейра у детей. Педиатрия 2008; 6: 30–41. (Nikolaeva E.A., Leont'eva I.V., Sebeleva I.A. et al. Clinical polymorphism of Kearns-Sayre syndrome in children. Pediatriya 2008; 6: 30–41. (in Russ.))
15. Судаков В.А., Бывальцев В.А., Никифоров С.Б. и др. Дисфункция митохондрий при нейродегенеративных заболеваниях. Журн неврол и психиатр 2010; 110: 9: 87–91. (Sudakov V.A., Byval'cev V.A., Nikiforov S.B. et al. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. Zhurn nevroi psihiatr 2010; 110: 9: 87–91. (in Russ.))
16. Сухоруков В.С. Гастроинтестинальные нарушения при полисистемной митохондриальной недостаточности. Рос вестн перинатол и педиатр 2008; 5: 43–47. (Suhorukov V.S. Gastrointestinal disorders in polysystemic mitochondrial insufficiency. Ros vestn perinatol i pediatr 2008; 5: 43–47. (in Russ.))
17. Laa P., Zweers H.E.E., Knuijt S. et al. Dysphagia, malnutrition and gastrointestinal problems in patients with mitochondria-

- drial disease caused by the m3243A>G mutation. *Netherl J Med* 2015; 73: 1: 30–36.
18. *Boles R.G., Adams K., Li B.U.* Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 133: 1: 71–77.
 19. *Zelnik N., Axelrod F.B., Leschinsky E. et al.* Mitochondrial encephalomyopathies presenting with features of autonomic and visceral dysfunction. *Pediatr Neurol* 1996; 14: 25: 1–4.
 20. *Garcia-Velasco A., Gomez-Escalonilla C., Guerra-Vales J.M. et al.* Intestinal pseudo-obstruction and urinary retention: Cardinal features of a mitochondrial DNA-related disease. *J Intern Med* 2003; 253: 381–385.
 21. *Каламбет Е.И., Османов И.М., Сухоруков В.С. и др.* Нарушения клеточного энергообмена и их коррекция при заболеваниях органов пищеварения у детей. *Вопр практич педиатр* 2012; 2: 69–72. (*Kalambet E.I., Osmanov I.M., Suhorukov V.S. et al.* Disorders of cellular energy exchange and their correction in diseases of the digestive system in children. *Vopr praktich pediatr* 2012; 2: 69–72. (in Russ.))

Поступила 04.10.16

Received on 2016.10.04

Современные подходы к профилактике ожирения у детей

А.А. Камалова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Current approaches to preventing childhood obesity

A.A. Kamalova

Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

Профилактика ожирения является приоритетным направлением в здравоохранении. Приведены результаты исследований, посвященных вопросам предупреждения развития избыточной массы тела и ожирения в детском возрасте. Обсуждаются конкретные практические рекомендации по вопросам антенатальной профилактики, рационального питания, введения прикормов и тактике кормления ребенка. Обосновано включение в рацион продуктов «функционального питания» как важного компонента диетопрофилактики ожирения.

Ключевые слова: дети, ожирение, профилактика, прикорм, функциональное питание.

Для цитирования: Камалова А.А. Современные подходы к профилактике ожирения у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 43–48. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-43-48

Obesity prevention is a priority in health care. The paper gives the results of studies of the prevention of overweight and obesity in childhood. It discusses specific practical recommendations concerning antenatal prophylaxis, a balanced diet, complementary food, and infant feeding tactics. Inclusion of functional foods as an important component of dietary measures to prevent obesity is warranted.

Key words: children, obesity, prevention, complementary food, functional nutrition.

For citation: Kamalova A.A. Current approaches to preventing childhood obesity. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 6: 43–48 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-43-48

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 1 млрд человек в мире имеют избыточную массу тела и более чем 300 млн страдают ожирением. У 30 млн детей выявлен избыток массы, а у 15 млн регистрируется ожирение [1].

В России также отмечается рост числа детей с избытком массы тела и ожирением. Так, в 2004 г. распространенность избыточной массы тела в разных регионах России колебалась от 5,5 до 11,8%, а ожирение было констатировано у 5,5% сельских детей и 8,5% городских детей [2]. Десять лет спустя частота выявления избытка массы, независимо от возраста и пола, достигла практически 20%, а ожирение диагностировано у 5,7% детей [3]. По данным многоцентрового исследования с охватом более 400 тыс. детей в возрасте от 5 до 17 лет, распространенность ожирения составила 6,8% для мальчиков и 5,3% для девочек, а избыточной массы тела — 21,9 и 19,3% соответственно [4]. С увеличением возраста растет частота выявления избыточной массы тела и ожирения — 4–7% среди детей от 2 до 4 лет, 13% — в возрасте 5–7 лет и 14–19% — в возрасте 11–14 лет [5, 6].

Необходимо отметить важность своевременной коррекции на этапе избытка массы. Осложнения и сопутствующие заболевания (артериальная гипер-

тензия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени и др.) могут дебютировать у детей уже на этой стадии, когда еще нет ожирения [7–11]. Метаболические нарушения, развивающиеся у детей при ожирении, могут сохраняться в течение всей жизни и являться фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и пр. [12, 13].

Таким образом, очевидным является поиск наиболее эффективных методов профилактики избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков.

В настоящее время считается, что средовые факторы риска развития ожирения, связанные с изменением характера питания и физической активности, могут реализоваться на фоне генетических факторов [14, 15]. Исследования по полногеномному поиску ассоциаций позволили обнаружить большое количество генов, ответственных за развитие ожирения у детей [16].

Сегодня роль питания анализируется с позиции двух новых направлений науки — нутригенетики и нутригеномики, изучающих взаимоотношения между питанием и генетическим материалом. Термин «нутригенетика» был впервые введен доктором Р. Brennan, который исследовал, как генетические различия обуславливают разную реакцию людей на одни и те же пищевые вещества. Нутригеномика изучает влияние питания на экспрессию генов, что приводит к метаболическим изменениям в организме и позволяет создавать персонализированные рекомендации по питанию на основе генетической информации [16, 17].

© Камалова А. А., 2016

Адрес для корреспонденции: Камалова Аэлита Асхатовна — д.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета

E-mail: aelita.kamalova@gmail.com

420012 Казань, ул. Бутлерова, д.49.

В свете нутригеномики особый интерес для педиатрии представляет концепция пищевого программирования или метаболического импринтинга. Данная концепция предполагает, что характер питания ребенка в критические периоды жизни программирует особенности его метаболизма на протяжении последующей жизни и, как следствие, предрасположенность к определенным заболеваниям. Наиболее значимо питание воздействует на ребенка в период внутриутробного развития и в течение первых двух лет жизни. Этот временной отрезок называют «пластичным критическим окном» развития ребенка. Таким образом, характер питания в данный период может снизить риск реализации заложенных внутриутробно проблем или, наоборот, его увеличить.

Аntenатальная профилактика ожирения прежде всего направлена на оптимизацию питания и контроль над прибавками в массе беременных женщин. Особое внимание должно уделяться женщинам с избыточной массой тела, ожирением и сахарным диабетом с обязательным консультированием по вопросам питания.

При неосложненном течении в первую половину беременности потребности существенно не отличаются от потребностей женщины до зачатия. В зависимости от роста, массы, нутритивного статуса и двигательной активности беременная женщина должна получать 60–90 г белка, 50–70 г жиров, 325–450 г углеводов. Общая калорийность суточного рациона должна составлять 2200–2700 ккал/сут [18]. Во вторую половину беременности потребности в пищевых веществах возрастают, ежедневно беременная женщина должна потреблять 80–110 г белка, 50–70 г жиров, 325–450 г углеводов при суточной калорийности рациона 2300–2800 ккал/сут [18].

Нормы прибавок массы во время беременности индивидуальны и зависят от исходной величины индекса массы тела (ИМТ). Если ИМТ до наступления беременности был меньше 20, рекомендуемая прибавка массы за 9 мес – 16–17 кг; при ИМТ 20–25 рекомендуемая прибавка массы 11–15 кг, при ИМТ 25–30 рекомендуемая прибавка 7–10 кг и при ИМТ больше 30 прибавка не должна быть больше 6–7 кг. При нормальном течении беременности прибавка массы тела во второй половине беременности не должна превышать 300–350 г в неделю [18].

В некоторых странах подготовлены специальные программы по профилактике ожирения для работы с беременными и матерями в женских консультациях и детских поликлиниках [19]. Известно, что масса ребенка при рождении более 4 000 увеличивает риск развития ожирения у взрослых в 2 раза [20], а консультирование беременных уменьшает риск рождения детей с массой тела более 4 000 г.

После рождения ребенка предупреждение развития ожирения в первую очередь осуществляется путем поддержки грудного вскармливания. По данным метаанализа, грудное вскармливание в среднем

снижает риск формирования ожирения в последующем на 15% [21]. У детей, которые не вскармливались грудью матери вообще, перед поступлением в школу избыточная масса тела и ожирение диагностировались в 1,6 раза чаще, чем у детей, получавших грудное вскармливание (4,5 и 2,8% соответственно). Следует отметить, что частота развития ожирения была обратно пропорциональна продолжительности грудного вскармливания [22, 23]

Любопытными представляются результаты исследования, проведенного S. Scholtens и соавт. (2009), которые обнаружили различия в пищевых предпочтениях детей в зависимости от наличия или отсутствия грудного вскармливания в анамнезе. Так, дети в возрасте 7 лет, находившиеся на грудном вскармливании не менее 16 нед, чаще употребляли фрукты и овощи, чем дети без грудного вскармливания. Эти же дети реже употребляли белый хлеб, газированные напитки, шоколад и снеки [24].

Протективный эффект грудного вскармливания объясняется с нескольких позиций. При грудном вскармливании имеет место саморегуляция потребления молока ребенком в зависимости от энергетической ценности грудного молока, что исключает перекорм. Но у детей, перенесших даже легкую гипоксию, чувство насыщения может быть сниженным, они беспокойны и поэтому чаще прикладываются к материнской груди, как и дети с коликами, что может также привести к перекорму. С другой стороны, при искусственном вскармливании прибавки массы выше, чем при грудном, что объясняется большим содержанием белка в заменителях грудного молока. Тем не менее, есть единичные работы, регистрирующие избыточные прибавки массы тела на фоне эксклюзивного грудного вскармливания. Авторы связывают этот факт с индивидуальным высоким содержанием белка и адипонектина в грудном молоке [25].

Согласно гипотезе «раннего потребления белка» («Early Protein Hypothesis»), избыточное потребление белка в младенчестве «программирует» склонность к увеличению массы тела и формированию жировых клеток. По данным M. Weber и соавт. (2014), снижение уровня белка в заменителях грудного молока до 12 г/л достоверным фактором снижения риска считается ожирения в возрасте 6 лет. Высокие прибавки массы в первые 2 года жизни значимо увеличивают риск ожирения у взрослых [26–28].

Важным инструментом в профилактике ожирения является антропометрия. В настоящее время для оценки физического развития доношенных детей используются международные стандарты антропометрических показателей роста и развития детей в возрасте от 0–5 и 5–19 лет. Разработанные стандарты были актуализированы в компьютерной программе WHO ANTHROPlus [29]. В России в настоящее время проводится работа по созданию национальных

нормативов ИМТ, однако в педиатрическую практику они еще не внедрены [8]. Для недоношенных детей существуют свои карты роста и развития [30].

Результаты исследования, в котором проводилась комплексная оценка факторов риска, показали, что наличие 4 и более таких модифицируемых факторов риска, как ожирение матери до беременности, ИМТ > 30 кг/м², высокие прибавки массы, курение во время беременности, дефицит витамина D во время беременности (< 64 нмоль/л), а также искусственное или непродолжительное грудное вскармливание (< 1 мес) увеличивает риск развития ожирения в возрасте 4 и 6 лет в 3,99 и 4,65 раза соответственно [31].

Уменьшение продолжительности сна у ребенка первого года жизни также является фактором риска развития ожирения [32, 33]. По данным R. van Kries и соавт. (2002), продолжительность сна в грудном возрасте обратно коррелирует с наличием ожирения или избыточной массы тела у ребенка в возрасте 5 лет [32]. Если ребенок спит на первом году жизни менее 11 ч в сутки, это повышает риск ожирения в старшем возрасте. Предполагается, что сокращение времени сна снижает уровень лептина и одновременно повышает концентрацию грелина, что усиливает чувство голода и аппетит. Другим возможным объяснением может быть увеличение числа кормлений при частых просыпаниях, беспокойстве и ночном плаче ребенка. Поэтому одним из профилактических мероприятий можно считать работу с матерями, направленную на разъяснение других возможных причин плача ребенка, кроме голода, в частности призыв к общению, колики, метеоризм, трудности при дефекации и мочеиспускании, мокрые пеленки, жажда и т.д. Важно рассказать маме о том, что не всегда при ночном пробуждении следует кормить ребенка.

В настоящее время достигнут консенсус в вопросах сроков введения прикормов [34, 35]. Считается, что начало введения прикорма в период с 17-й по 26-ю недели жизни не оказывает отрицательного влияния на прибавки в массу и длину тела, состав тканей тела. Показано, что введение прикорма в возрасте менее 4 мес ассоциировано с риском развития избыточной массы и ожирения. По данным S. Nuh и соавт., риск развития избыточной массы тела в возрасте 3 лет у детей, находящихся на искусственном вскармливании и получивших прикорм ранее 4 мес жизни, возрастает в 6,3 раза по сравнению с детьми, которым вводили прикорм в период с 4 до 5 мес жизни. Тем не менее, у детей на грудном вскармливании такая закономерность не прослеживалась [36]. В другом исследовании было обнаружено, что позднее введение прикорма достоверно коррелирует с уменьшением частоты развития избыточной массы в детском возрасте [37].

При введении прикормов следует придерживаться следующих позиций:

- фруктовые пюре вводить в рацион после введения овощей;

- нежелательно давать соки до достижения возраста 6 мес;
- при введении новых блюд прикорма нужно предлагать их не менее 10–15 дней подряд;
- не давать соки между приемами пищи;
- объем продуктов и блюд прикорма должен соответствовать общепринятым возрастным нормативам [38].

До сих пор многих педиатров и родителей волнует вопрос: «Какой продукт прикорма вводить первым — кашу или овощное пюре?» Считается, что для ребенка, находящегося на исключительно грудном вскармливании, оптимальным первым прикормом будет каша. Данный выбор объясняется тем, что у детей на грудном вскармливании в связи с недостаточным содержанием железа в молоке существует риск развития анемии. Современные каши промышленного производства, в том числе каши «ФрутоНяня» (АО «ПРОГРЕСС»), представленные в очень широком ассортименте, обогащены железом.

Часто переходным продуктом, облегчающим введение более твердой пищи, является ээллинг (молочно-злаковая смесь). В некоторых исследованиях получены не совсем утешительные результаты. Показано, что применение ээллингов увеличивает риск избыточной массы тела и ожирения в возрасте 12, 18 мес и 2 года по результатам измерения ИМТ [39, 40]. Тем не менее, другие авторы связывают этот факт не с применением ээллингов, а с существующей практикой кормления из бутылочки, поскольку ранее была отмечена связь с кормлением из бутылочки и риском развития ожирения [41–43]. Хорошей альтернативой данным продуктам могут являться готовые жидкие молочные каши, например жидкие молочные каши «ФрутоНяня», которые обогащены пребиотиком — инулином.

Важным аспектом с точки зрения профилактики ожирения в детском возрасте является грамотный выбор блюд прикорма, который должен быть основан на тщательном изучении состава продукта. Одним из компонентов продуктов детского питания промышленного производства, который может приводить к незапланированному повышению калорийности изначально таких низкокалорийных продуктов, как овощное или фруктовое пюре, является крахмал. Овощные и фруктовые пюре «ФрутоНяня» из серии «Первый выбор» (АО «ПРОГРЕСС») не содержат крахмал, а также соль и сахар. Кроме того, линейка овощных и фруктовых пюре «ФрутоНяня» разнообразна и включает как традиционные моно- и поликомпонентные, так и оригинальные пюре, например, «Салатик из овощей и груши», «Салатик из сладких овощей». Такой широкий ассортимент предполагает многостороннее развитие вкусовых предпочтений, которые формируются в первые три года жизни. Чем разнообразнее будет рацион в этом возрасте, тем меньше риск развития избыточной массы тела и ожирения в старшем возрасте.

В период введения прикормов также важна разъяснительная профилактическая работа с родителями относительно не только времени, объема вводимого прикорма, но и практики кормления. С полугода до трех лет жизни ребенок учится регулировать аппетит, формирует пищевые предпочтения и привычки. Согласно последним данным, существует несколько вариантов практик кормления ребенка раннего возраста:

- чуткий, отзывчивый — правильная практика кормления, родитель или тот, кто кормит ребенка, четко знает: что, где и когда предложить ребенку поесть;
- контролирующий, властный — игнорирует чувство голода у ребенка, может применять силу, наказание, чтобы принудить ребенка съесть. Практика изначально эффективна, но в дальнейшем приводит к неадекватному потреблению энергии, снижению квоты фруктов и овощей в суточном рационе. При такой практике кормления существует более высокий риск нарушений питания (!);
- снисходительный, потакающий — как правило, кормит ребенка, когда и что бы ни просил ребенок, часто готовит специальные блюда или из ограниченного числа продуктов, что ведет к несбалансированному рациону и риску нарушений питания;
- невнимательный, небрежный — при кормлении родители не общаются с ребенком, погружены в свои проблемы, депрессивные. Данная тактика кормления повышает риск ожирения [43]

Существует практика так называемого «скрытого контроля», которая снижает вероятность ребенка есть «нездоровую» пищу вследствие ее отсутствия на столе или полного удаления из дома.

По современным данным, кишечная микрофлора играет важную роль в патофизиологии ожирения, участвуя в регуляции массы тела, энергетического гомеостаза и воспаления, и, следовательно, может рассматриваться как потенциальная мишень для профилактики и лечения избыточной массы и ожирения [45–47]. Физиологические функции кишечной микрофлоры распространяются далеко за пределы кишечника (печень, головной мозг, жировая ткань и т.д.). Связь изменений кишечной микробиоты с ожирением и ассоциированных с ним болезней — сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, подтверждается рядом исследователей [45, 46]. Поэтому применение пре- и пробиотиков, особенно в составе продуктов питания, представляет интерес, так как они, изменяя состав кишечной микробиоты, могут повлиять на потребление пищи и аппетит, массу и состав тела, а также метаболические функции желудочно-кишечного тракта [48].

Механизмы, посредством которых кишечная микробиота влияет на развитие ожирения, активно изучаются. Дисбаланс кишечной микрофлоры приводит к увеличению концентрации короткоцепочечных

жирных кислот, которые выступают в роли сигнальных молекул и стимулируют каскад реакций, приводящих к увеличению липогенеза и запасов жира [49, 50]. Микробиота также регулирует экспрессию белка FIAF — ингибитора липазы липопротеинов. При дисбиозе уменьшается экспрессия этого белка, в результате чего повышается активность липазы липопротеинов — катализатора, который захватывает и депонирует жирные кислоты в жировой ткани и мышцах, а также увеличивает запасы жира в организме [45]. Другой механизм связан с повышением проницаемости кишечного барьера, в частности для эндотоксина кишечной микрофлоры. Эндотоксин, связываясь с Toll-подобными рецепторами, запускает каскад реакций, сопровождающихся усилением выработки провоспалительных цитокинов, особенно фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6, участвующих в развитии атеросклероза, ожирения и инсулинорезистентности.

Предполагается, что кишечная микрофлора может влиять на потребление пищи и ощущение сытости через сигнальные пептиды [51–53]. Гастроинтестинальные гормоны, такие как глюкагонподобный пептид-1 (GLP-1), пептид тирозин-тирозин (PYY), холецистокинин и грелин, играют решающую роль в передаче сигналов о нутритивном и энергетическом статусе по оси кишка—мозг, тем самым контролируя потребление пищи. Экспериментально было доказано, что пре- и пробиотики изменяют продукцию гастроинтестинальных гормонов, отвечающих за чувство насыщения. Так, применение пребиотиков (инулин, олигофруктоза) у мышей с ожирением увеличивало уровень секреции глюкагонподобного пептида [53, 55].

Питание является важнейшим фактором, влияющим на микробиоценоз желудочно-кишечного тракта. Обогащение продуктов прикорма пре- и пробиотиками повышает их биологическую ценность и придает им свойства «функционального питания». Например, йогурты «ФрутоНяня» обогащены инулином и содержат *Bifidobacterium lactis* BB-12, питьевые биолакта «ФрутоНяня» обогащены инулином и *Lactobacillus acidophilus* La5, каши «ФрутоНяня» также содержат инулин.

В литературе появились интересные данные, касающиеся особенностей кишечной микробиоты грудного молока матерей в зависимости от ИМТ до беременности и темпов прибавки массы в течение беременности. Ведь в первые месяцы жизни у детей, находящихся на грудном вскармливании, именно грудное молоко определяет особенности формирования кишечной микробиоты. Так, в первые 6 мес после рождения ребенка молоко матерей с высоким ИМТ отличалось более высоким содержанием *Staphylococcus*, *Lactobacillus* и низким уровнем *Bifidobacterium*, что предрасполагает к развитию дисбиоза и, как следствие, к увеличению риска избыточной массы тела и ожирения в будущем. Это пилотное исследование

еще раз подчеркивает необходимость коррекции массы тела на этапе планирования беременности [56].

Таким образом, в настоящее время имеется множество стратегий, позволяющих на разных этапах жизни ребенка предотвратить развитие избыточной массы тела и ожирения. В основе большинства профилактических мер лежат диетологические подходы, которые применимы в повседневной клинической практике. Первостепенность диетологической коррекции в профилактике заболеваний, в том числе ассоциированных с избытком массы тела и ожирением, подтверждается действующим в настоящее время проектом «Early Nutri-

tion» («Раннее питание»), в котором участвуют 36 исследовательских центров из 16 стран трех континентов. Целью проекта является изучение влияния особенностей питания в раннем детстве на здоровье в последующей жизни.

Неоспоримым остается следующий факт — вмешательство, особенно диетическое, на ранних этапах развития ребенка предотвращает дебют ожирения в детстве и его развитие у взрослых, в то время как во взрослом состоянии любые мероприятия по профилактике ожирения имеют ограниченные преимущества [57]. Рациональное питание матери и ребенка в первые годы жизни является ключом к здоровому будущему.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень №311. Январь 2015 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru> (WHO. Obesity and overweight. News bulletin №311. 01.2015.)
2. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте. Ожирение и метаболизм 2004; 1: 17–23. (Peterkova V.A., Remizov O.V. Obesity in childhood. Ozhirenie i metabolism 2004; 1: 17–23. (in Russ.))
3. Тутельян В.Л., Батурич А.К., Конь И.Я. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. Педиатрия 2014; 5: 28–31. (Tutel'yan V.L., Baturich A.K., Kon' I.Ya. et al. The prevalence of obesity and overweight among children population of the Russian Federation: a multicenter study. Pediatriya 2014; 5: 28–31. (in Russ.))
4. Соболева Н.П., Руднев С.Г., Николаев Д.В. и др. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения. Росс мед журн 2014; 4: 4–13. (Soboleva N.P., Rudnev S.G., Nikolaev D.V. et al. Bioimpedance screening of the population of Russia in the health centers: the prevalence of overweight and obesity. Ross med zhurn 2014; 4: 4–13. (in Russ.))
5. Сорвачева Т.Н., Петеркова В.А., Титова Л.Н. и др. Ожирение у подростков. Лечащий врач 2006; 4: 50–54. (Sorvacheva T.N., Peterkova V.A., Titova L.N. et al. Obesity in adolescents Lechaschij vrach 2006; 4: 50–54. (in Russ.))
6. Конь И.Я., Гмошинская М.В., Боровик Т.Э. и др. Результаты мультицентрового исследования особенностей вскармливания детей в основных регионах Российской Федерации. Распространенность грудного вскармливания и факторы, влияющие на продолжительность лактации. Вопр дет диетол 2006; 4: 2: 5–8. (Kon' I.Ya., Gmoshinskaya M.V., Borovik T.E. et al. Results of a multicenter study of feeding features in children in the major regions of the Russian Federation. The prevalence of breastfeeding and the factors affecting the duration of lactation. Voпр det dietol 2006; 4: 2: 5–8. (in Russ.))
7. Бородин Г.В., Строчкова Т.В., Павловская Е.В. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в детском возрасте и ее особенности при ожирении. Вопр практич педиатр 2014; 6: 37–45. (Borodina G.V., Strokova T.V., Pavlovskaya E.V. et al. Gastroesophageal reflux disease in children and its characteristics in obesity. Voпр praktikh pediатr 2014; 6: 37–45. (in Russ.))
8. Павловская Е.В., Каганов Б.С., Строчкова Т.В. Ожирение у детей и подростков — патогенетические механизмы, клинические проявления, принципы лечения. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии 2013; 3: 2: 63–79. (Pavlovskaya E.V., Kaganov B.S., Strokova T.V. Obesity in children and adolescents — pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, principles of treatment. Mezhdunarodnyj zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii 2013; 3: 2: 63–79. (in Ukr.))
9. Трушкина И.В., Леонтьева И.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с ожирением и артериальной гипертензией. Рос вестн перинатол и педиатр 2011; 4: 47–56. (Trushkina I.V., Leont'eva I.V. Status of the cardiovascular system in children and adolescents with obesity and hypertension. Ros vestn perinatol i pediатr 2011; 4: 47–56. (in Russ.))
10. Barshop N.J., Francis C.S., Schwimmer J.B. et al. Non alcoholic fatty liver disease as a comorbidity of childhood obesity. Ped Health 2009; 3: 271–281.
11. Каганов Б.С., Павловская Е.В., Стародубова А.В. и др. Осложнения ожирения у детей и подростков. Вопросы практической педиатрии 2012; 3:50–58. (Kaganov B.S., Pavlovskaya E.V., Starodubova A.V. et al. Complications of obesity in children and adolescents. Voprosy prakticheskoy pediatrii 2012; 3:50–58. (in Russ.))
12. Александров А.А., Розанов В.Б., Иванова Е.И. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди школьников 11–14 лет. Профилактическая медицина 2010; 4: 22–26. (Aleksandrov A.A., Rozanov V.B., Ivanova E.I. et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular diseases among school children aged 11–14. Profilakticheskaya meditsina 2010; 4: 22–26. (in Russ.))
13. Смирнова С.Г., Розанов В.Б., Александров А.А. Отдаленные результаты пятилетней коррекции питания в популяционной выборке мальчиков 12 лет (21-летнее проспективное исследование). Профилактическая медицина 2013; 6: 35–42. (Smirnova S.G., Rozanov V.B., Aleksandrov A.A. Long-term results of a five-year diet correction in a community sample of boys 12 years (21-year prospective study). Profilakticheskaya meditsina 2013; 6: 35–42. (in Russ.))
14. McCarthy M.I. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. N Engl J Med 2010; 363: 2339–2350.
15. Wang C.P., Chung F.M., Shin S.J. et al. Congenital and environmental factors associated with adipocyte dysregulation as defects of insulin resistance Rev Diabet Stud 2007; 4: 77–84.
16. Manco M., Dallapiccola B. Genetics of pediatric obesity Pediatrics 2012; 130: 1: 123–133.
17. Fenech M.F., El-Sohemy A., Cahill L. et al. Nutrigenetics and Nutrigenomics: Viewpoints on Current status and Applications in Nutrition Research and Dietetics Practice. J Nutrigenet Nutrigenom 2011; 4: 2: 69–89.
18. Диетология. Под ред. А.Ю. Барановского. СПб: Питер 2012; 1024. (Dietetics. A.Yu. Baranovskij (ed.). SPb: Piter 2012; 1024. (in Russ.))

19. Mustila T., Raitanen J., Keskinen P. et al. Pragmatic controlled trial to prevent childhood obesity in maternity and child health care clinics: pregnancy and infant weight outcomes (the VACOPP Study). *BMC Pediatr* 2013; 20: 13: 80. <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/80>; doi: 10.1186/1471-2431-13-80
20. Yu Z., Han S., Zhu G. et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2011; 12: 525–542.
21. Weng S., Redsell S., Swift J. et al. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child* 2012; 97: 12: 1019–1026.
22. Van Kries R., Koletzko B., Sauerwald T. et al. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *Brit Med J* 1999; 319: 147–150.
23. Koletzko B., Symonds M., Olsen S. Programming research: where are we and where do we go from here? *Am J Clin Nutr* 2011; 94: Suppl: 2036S–2043S.
24. Scholtens S., Brunekreef B., Smit H. et al. Do differences in childhood diet explain the reduced overweight risk in breast-fed children? *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 2498–2503.
25. Grunewald M., Hellmuth C., Demmelmair H. et al. Excessive weight gain during full breast-feeding. *Ann Nutr Metab* 2014; 64: 3–4: 271–275.
26. Koletzko B., Chourdakis M., Grote V. et al. Regulation of early human growth: impact on long-term health. *Ann Nutr Metab* 2014; 65: 99–107.
27. Weber M., Grote V., Ricardo Clossa-Monasterolo R. et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 1041–1051.
28. Adair L. Child and adolescent obesity: epidemiology and developmental perspectives. *Physiol Behav* 2008; 94: 1: 8–16.
29. <http://www.who.int/growthref/tools/en/>
30. Fenton T., Kim J. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for pre-term infants. *BMC Pediatr* 2013; 13: 59.
31. Robinson S., Crozier S., Harvey N. et al. Modifiable early-life risk factors for childhood adiposity and overweight: an analysis of their combined impact and potential for prevention *Am J Clin Nutr* 2015; 101: 368–375.
32. Van Kries R., Toschke A., Wurmser H. et al. Reduced risk of overweight and obesity in 5- and 6-old children by duration of sleep – cross-sectional study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 710–716.
33. Stremmler R., Hodnett E., Kenton L. et al. Effect of behavioral-educational intervention on sleep for primiparous women and their infants in early postpartum: multisite randomized controlled trial. *BMJ* 2013; 346: 1164–1170.
34. Agostoni C., Decsi T., Fewtrell M. et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 1: 99–110.
35. Национальная программа по оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М: Союз педиатров России, 2011; 68. (The national program to optimize feeding infants in the Russian Federation M: Soyuz pediatrov Rossii, 2011; 68. (in Russ.))
36. Huh S., Rifas-Shiman S., Taveras E. et al. Timing of solid food introduction and risk of obesity in preschool-aged children. *Pediatrics* 2011; 127: e544–551.
37. Seach K., Dharmage S., Lowe A., et al. Delayed introduction of solid feeding reduces child overweight and obesity at 10 years. *Int J Obes* 2010; 34: 1475–1479.
38. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. М: «Медицинское информационное агентство» 2015; 720. (Clinical Dietetics in childhood. Guidelines for doctors. T.E. Borovik, K.S. Ladodo (eds). M: «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo» 2015; 720. (in Russ.))
39. Almqvist-Tangen G., Dahlgren J., Roswall J. et al. Milk cereal drink increases BMI risk at 12 and 18 months, but formula does not. *Acta Paediatr* 2013; 102: 12: 1174–1179.
40. Wiberg M., Eiben G., Lissner L. et al. Children consuming milk cereal drink are at increased risk for overweight: The IDEFICS Sweden study, on behalf of the IDEFICS Consortium. *Scand J Public Health* 2014; 42: 6: 518–524.
41. Savage J., Fisher J., Birch L. Parental influence on eating behavior: conception to adolescence. *J Law Med Ethics* 2007; 35: 22–34.
42. Li R., Fein S., Grummer-Strawn L. Do infants fed from bottles lack self-regulation of milk intake compared with directly breastfed infants? *Pediatrics* 2010; 125: e1386–e1393.
43. Robinson S., Ntani G., Simmonds S. et al. Type of milk feeding in infancy and health behaviours in adult life: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Br J Nutr* 2013; 109: 1114–1122.
44. Rodgers R., Paxton S., Massey R. et al. Maternal feeding practices predict weight gain and obesogenic eating behaviors in young children: a prospective study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2013; 10: 24.
45. Backhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F. et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 2007; 104: 979–984.
46. Turnbaugh P., Gordon J. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J Physiol* 2009; 587: 4153–4158.
47. Sanchez M., Panahi S., Tremblay A. Childhood Obesity: A Role for Gut Microbiota? *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 162–175.
48. Cani P., Delzenne N. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol Ther* 2011; 130: 202–212.
49. Samuel B., Shaito A., Motoike T. et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, GPR41. *Proc Nat Acad Sci USA* 2008; 105: 16767–16772.
50. Bjursell M., Admyre T., Göransson M. et al. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet. *Amer J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 300: 211–220.
51. Cani P., Delzenne N. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: New insights into the gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9: 737–743.
52. Musso G., Gambino R., Cassader M. Gut microbiota as a regulator of energy homeostasis and ectopic fat deposition: Mechanisms and implications for metabolic disorders. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 76–83.
53. Turnbaugh P., Ley R., Mahowald M. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027–1031.
54. Delzenne N., Cani P., Daubioul C. et al. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. *Brit J Nutr* 2005; 93: S157–S161.
55. Forssten S., Korczynska M., Zwijsen R. et al. Changes in satiety hormone concentrations and feed intake in rats in response to lactic acid bacteria. *Appetite* 2013; 71: 16–21.
56. Cabrera-Rubio R., Carmen Collado M., Laitinen K. et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 544–551.
57. Godfrey K., Gluckman P., Hanson M. Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives. *Trends Endocrin Met* 2010; 21: 199–205.

Поступила 19.10.16

Received on 2016.10.19

Влияние анемии беременных на раннюю адаптацию новорожденных детей

М.Ю. Галактионова, Д.А. Маисеенко, В.Ф. Капитонов, О.А. Шурова, А.В. Павлов

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

Impact of anemia in pregnant women on early neonatal adaptation

M.Yu. Galaktionova, D.A. Maiseenko, V.F. Kapitonov, O.A. Shurova, A.V. Pavlov

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Цель исследования: оценка влияния анемии беременных на становление периода ранней адаптации новорожденных детей. В исследование были включены 84 пары мать—дети, наблюдавшихся в родильном доме Красноярска. Первую группу составили 40 детей, родившихся у матерей с анемией беременных I степени; 2-ю группу — 19 детей, родившихся у матерей с анемией II степени. В контрольную группу вошли 25 детей, родившихся от соматически здоровых женщин, беременность которых протекала без анемии.

Частота встречаемости транзиторных состояний, признаков физиологической незрелости, а также изменений двигательной активности, сухожильных рефлексов была достоверно выше у детей, матери которых страдали анемией во время беременности. Сделано заключение, что анемия беременных в значительной степени отражается на состоянии здоровья новорожденных. Эти дети чаще имеют геморрагически-ишемические нарушения ЦНС, что в дальнейшем может привести к задержке психомоторного и речевого развития.

Ключевые слова: анемия беременных, новорожденные, гипотрофия, период адаптации.

Для цитирования: Галактионова М.Ю., Маисеенко Д.А., Капитонов В.Ф., Шурова О.А., Павлов А.В. Влияние анемии беременных на раннюю адаптацию новорожденных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 49–53. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–49–53

Objective: to evaluate the impact of anemia in pregnant women on the formation of an early neonatal adaptation period. The investigation enrolled 84 mother-baby pairs followed up at a Krasnoyarsk maternity hospital. Group 1 consisted of 40 infants born to pregnant women with grade 1 anemia; Group 2 included 19 babies born to mothers with grade 2 anemia. A control group comprised 25 babies born to somatically healthy non-anemic pregnant women.

The incidence of transient conditions, signs of physiological immaturity, as well as changes in motor activity and tendon reflexes was significantly higher in the infants whose mothers were anemic during pregnancy. It is concluded that anemia in pregnant women has a considerable impact on neonatal health. These children have more commonly hemorrhagic-ischemic CNS disorders, which may lead to further psychomotor and speech retarded.

Key words: anemia in pregnant women, neonates, hypotrophy, adaptation period.

For citation: Galaktionova M.Yu., Maiseenko D.A., Kapitonov V.F., Shurova O.A., Pavlov A.V. Impact of anemia in pregnant women on early neonatal adaptation. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 6: 49–53 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–49–53

На протяжении последних лет отчетливо регистрируется ухудшение состояния здоровья детского населения России. Доля здоровых новорожденных уменьшается и, по современным данным, составляет около 15% [1–3]. В условиях снижения рождаемости особое значение приобретает сохранение здоровья детей, на которое, как известно,

оказывает влияние состояние здоровья матери и течение перинатального периода. Анемия беременных на протяжении многих лет остается актуальной проблемой акушерства: в России железодефицитной анемией страдают 41,7% беременных женщин [4].

Гестационный период и роды на фоне железодефицитных состояний характеризуются высокой частотой осложнений. Анемия во время беременности приводит к развитию фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода, усугубляет течение преэклампсии, увеличивает частоту преждевременных родов и кровотечений во время родового акта и в послеродовом периоде. Как следствие преэклампсии развиваются дистрофические изменения в плаценте и матке, что в свою очередь ведет к нарушению маточно-плацентарного кровообращения и дисфункции плаценты. При этом развивающийся плод испытывает хроническую внутриутробную гипоксию, что приводит к его недостаточному росту [5, 6].

Высокая распространенность дефицитных анемий у женщин во время беременности и их влияние

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Галактионова Марина Юрьевна — д.м.н., доцент, зав. кафедрой поликлинической педиатрии и профилактики детских болезней Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Маисеенко Дмитрий Александрович — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Капитонов Владимир Федорович — профессор кафедры управления в здравоохранении Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Шурова Оксана Амрихуовна — аспирант Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Павлов Андрей Владимирович — аспирант Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

на течение перинатального периода определяют актуальность проблемы изучения состояния здоровья рожденных ими детей.

Целью исследования явилась оценка влияния анемии беременных на становление периода ранней адаптации новорожденных детей.

Характеристика обследованных и методы исследования

Проведено комплексное клинико-лабораторное, инструментальное обследование 84 пар мать–дитя (84 матери и 84 доношенных новорожденных) на базе одного из родильных домов Красноярск. Разделение детей и матерей на группы проводилось в зависимости от наличия в период беременности у матери анемии и степени тяжести последней. 1-ю группу составили 40 детей, родившихся у матерей с анемией беременных I степени, во 2-ю группу вошли 19 детей, родившихся у матерей с анемией II степени. Контрольную группу составили 25 детей от соматически здоровых женщин, беременность которых протекала без анемии.

Диагноз анемии беременным женщинам был поставлен, согласно классификации ВОЗ, на основании анализа гемограммы и содержания транспортно-го железа, общей железосвязывающей способности сыворотки крови, концентрации в ней ферритина. Концентрация гемоглобина в крови у беременных с анемией I степени находилась в пределах 91–104 г/л, при содержании эритроцитов от $3,6$ до $3,2 \cdot 10^{12}/л$. Содержание гемоглобина в крови у женщин с анемией II степени варьировало от 89 до 81 г/л, количество эритроцитов — от $3,2$ до $3,0 \cdot 10^{12}/л$. Диагноз истинной анемии подтверждался обнаружением в мазке крови пойкилоцитов и анизоцитов.

Дизайн исследования включал проведение трех этапов: 1) формирование групп исследования; 2) анализ состояния здоровья новорожденных, оценка ранней неонатальной адаптации; 3) анализ состояния детей 1 года жизни; оценка состояния здоровья. На первом этапе исследования был проведен ретроспективный анализ медицинской документации беременных женщин, состоящих на учете в женской консультации родильного дома с оценкой данных акушерского анамнеза, сведений о предыдущих и настоящей беременности и родах, оценка результатов клинико-лабораторных и серологических исследований на группу TORCH-инфекций. Следующий этап включал анализ медицинской документации (обменные карты новорожденного, истории развития ребенка по форме 112).

Все новорожденные были обследованы по единой программе, включающей анализ соматометрических параметров и показателей нервно-психического и моторного развития. Нейросонография проводилась по общепринятой полипозиционной методике всем детям на цифровом доплерографическом спек-

тральном и цветном линейно-конвексном сканере «Logy — 700 PRO Series» (Япония) с получением изображения в сагиттальной и фронтальной плоскостях.

На всех этапах проводилось лабораторное исследование крови матери, новорожденных, детей первого года жизни; с помощью цитоморфоденситометрического анализа определялся уровень сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и α -глицерофосфатдегидрогеназы (α ГФДГ) в лимфоцитах периферической крови новорожденных.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0 с применением основных методов описательной статистики. Статистические гипотезы проверяли путем выявления различий между сравниваемыми группами с использованием критерия Стьюдента, точного критерия Фишера, критерия χ^2 . При всех статистических расчетах критический уровень ошибки (p) принимали равным 0,05. Для исследования силы взаимосвязи показателей вычислялся коэффициент парной корреляции Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

Указания в анамнезе на неблагоприятное течение беременности и родов были характерны для 2/3 матерей детей 1-й и 2-й групп (табл.1). Это указывало на высокий процент возможного родового травматизма и коррелировало с частотой обнаруженных нами неврологических признаков натальной спинальной неполноценности.

Распределение новорожденных по половому признаку показало, что в контрольной группе родились 14 (56,0%) мальчиков и 11 (44,0%) девочек. В 1-й группе новорожденных мальчиков было 16 (40,0%), девочек — 24 (60,0%), во 2-й группе — 10 (52,6%) и 9 (47,4%) соответственно.

Новорожденные контрольной группы получили достаточно высокие оценки (8–9 баллов) по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни (табл. 2). В 1-й группе оценка по шкале Апгар у 7 (17,5%) новорожденных на 1-й минуте жизни составила в среднем 8,01 балла, на 5-й минуте жизни — 8,14 балла; у 29 (73,5%) новорожденных — в среднем 6,86 и 7,13 балла соответственно. Низкие оценки по шкале Апгар имели 4 (10%) ребенка (на 1-й минуте жизни — 4,75 балла, на 5-й минуте жизни — 6,75 балла). У новорожденных 2-й группы оценка по шкале Апгар оказалась значительно ниже: у 16 (73,7%) детей средние показатели на 1-й и 5-й минутах составили 5,89 и 6,58 балла, у 3 (15,8%) — 4,33 и 6,33 балла соответственно.

Диагноз хронической гипоксии плода был поставлен в родовом зале 41,6% новорожденных, родившихся от матерей с анемией беременности. Признаки нарушения мозгового кровообращения имели 26 (65,0%) детей 1-й группы и 14 (73,7%) новорожденных 2-й группы. Масса тела у детей при рождении в контрольной группе составила в среднем

3402,3±42,0 г, в 1-й группе — 3369,6±43,5 г, во 2-й группе — 3199,9±46,2 г.

Физиологическая убыль массы ни у одного из новорожденных контрольной 1-й группы не превышала 4,0% от первоначальной массы тела и была в среднем 140,7±5,4 и 131,6±5,2 г соответственно. Восстановление первоначальной массы тела приходилось на 5–6-е сутки жизни у детей контрольной группы и на 7–8-е сутки жизни в 1-й группе. У новорожденных 2-й группы потеря массы тела составила 5,6%, средняя физиологическая убыль — 179,4±4,9 г. Восстановление первоначальной массы тела у детей 2-й группы приходилось в среднем на 10-е сутки жизни.

Показатели длины тела новорожденных контрольной группы колебались от 48 до 56 см, составляя в среднем 51,5±2,8 см. В группе детей, родившихся у матерей с анемией беременных, показатели длины тела практически не различались. Так, в 1-й группе они варьировали — 47 до 56 см, во 2-й группе — от 47 до 55 см (средние значения 50,9±2,5 и 50,1±2,3 см соответственно).

Среднее значение массоростового коэффициента у новорожденных контрольной группы равно 63,7. Среди обследованных детей данной группы с признаками гипотрофии I степени было 4 (16%) ребенка. Массоростовой коэффициент новорожденных, родившихся у матерей с анемией беременных, составил: при анемии I степени 63,2, при анемии II степени 62,0.

Нами отмечено, что с увеличением степени тяжести анемии беременных нарастала частота рождения детей с гипотрофией. Так, среди новорожденных 1-й группы было выявлено 7 (17,5%) новорожденных

с гипотрофией I степени. Среди новорожденных 2-й группы врожденная гипотрофия I степени диагностирована у 5 (26,3%) детей (массоростовой коэффициент не менее 55), а у 2 детей имела место гипотрофия II степени (массоростовой коэффициент 50–55).

Транзиторные состояния (неонатальная желтуха, токсическая эритема) и признаки физиологической незрелости при рождении в большинстве случаев регистрировались в 1-й и 2-й группах. Признаки физиологической незрелости определялись у 20,0% новорожденных этих групп. У 3 детей диагностированы пороки развития: врожденный порок сердца, врожденная киста головного мозга и незаращение верхней губы. Показатели крови были ниже у новорожденных 1-й и 2-й групп в сравнении с аналогичными показателями группы контроля (табл. 3).

При исследовании морфоденситометрических параметров активности СДГ в лимфоцитах крови у детей обнаружено, что у новорожденных 2-й группы значительно повышена площадь, периметр, фактор формы и интегральная оптическая плотность гранул ($p<0,001$) в лимфоцитах крови (по сравнению с контрольной и 1-й группами). При этом у детей 1-й группы констатируется увеличение периметра ($p<0,05$) и оптической плотности ($0,1>p>0,05$) гранул диформазана. При исследовании морфоденситометрических параметров активности α -ГФДГ в лимфоцитах крови обнаружено, что у детей 2-й группы снижены площадь, периметр и интегральная оптическая плотность гранул диформазана ($0,1>p>0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы. Статистически значимых различий в величинах морфоден-

Таблица 1. Основные осложнения течения беременности у женщин обследованных групп (%)

Осложнение	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=19)	Контрольная группа (n=25)
Преэклампсия умеренная	47,5	57,8	20,0
Угроза невынашивания	27,5	47,3*	4,0
Преждевременный разрыв плодных оболочек	17,5	26,3	8,0
Предлежание плаценты	2,5	10,5	—
Фетоплацентраная недостаточность	27,5	42,1*	4,0
Нарушения родовой деятельности	50,0*	78,9*	24,0
Асфиксия новорожденного	5,0	15,7	—
Гипотрофия	17,5	26,3*	4,0

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: * — достоверные различия с показателями контрольной группы, $p<0,05$.

Таблица 2. Распределение новорожденных обследованных групп в зависимости от оценки по шкале Апгар на 1-й минуте жизни (%)

Оценка в баллах	1-я группа, n=40	2-я группа, n=19	Контрольная группа, n=25
8 – 9	17,5*	10,5*	80,0
6 – 7	72,5*	73,7*	20,0
4 – 5	10	15,8	—

Примечание: * — достоверные различия с показателями контрольной группы, $p<0,05$.

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей крови у новорожденных

Группа	Показатели крови в группах				
	эритроциты $\times 10^{12}/л$	гемоглобин, г/л	цветной показатель	тромбоциты $\cdot 10^9/л$	лейкоциты $\cdot 10^9/л$
1-я	5,21 $\pm$	200 $\pm$	0,90 $\pm$	244 $\pm$	18,22 $\pm$
2-я	4,80 $\pm$	188 $\pm$	0,88 $\pm$	196 $\pm$	16,35 $\pm$
Контрольная	5,14 $\pm$	218 $\pm$	0,92 $\pm$	250 $\pm$	19,12 $\pm$

ситометрических показателей активности α -ГФДГ у детей контрольной и 1-й групп не установлено.

При оценке неврологического статуса отмечалась большая частота изменений двигательной активности, сухожильных рефлексов у детей 1-й и 2-й групп, в 39% случаев имели место нестойкие физиологические рефлексы. Диагноз церебральной ишемии легкой степени поставлен 14 (35,0%) новорожденным 1-й группы, 10 (52,6%) детям 2-й группы и 3 (12,0%) новорожденным контрольной группы (достоверное отличие от 1-й и 2-й групп, $p < 0,05$). Церебральная ишемия тяжелой степени диагностирована у 5 (26,3%) новорожденных, родившихся у матерей с анемией II степени.

Синдром нервно-рефлекторной возбудимости у новорожденных группы контроля имел место в 15% случаев. Частота указанного синдрома, а также синдрома угнетения ЦНС была выше в группах детей, рожденных от матерей с анемией (20 и 27% в 1-й и 2-й группах соответственно). Гипертензионно-гидроцефальный синдром, клинически проявляющийся громким монотонным криком, запрокидыванием головы, обильными срыгиваниями, гиперестезией, набуханием большого родничка, симптомом Грефе, горизонтальным нистагмом, встречался только у новорожденных 1-й и 2-й групп (в 25 и 19% случаев соответственно). Очаговая неврологическая симптоматика (асимметрия глазных щелей, расходящееся косоглазие, опущение угла рта, асимметрия мышечного тонуса) чаще определялась у новорожденных с синдромами повышенной нервно-рефлекторной возбудимости или угнетения ЦНС.

Двигательная активность в 96% случаев у новорожденных контрольной группы была достаточной, у 1 ребенка отмечалось усиление спонтанной двигательной активности в первые сутки жизни. У детей, родившихся у матерей с анемией I степени, чаще (в 40% случаев) наблюдалось угнетение спонтанной двигательной активности. Усиление спонтанной двигательной активности имело место в 7,5% случаев. У 52,6% новорожденных 2-й группы регистрировалось снижение и угнетение, а у 5,2% — усиление спонтанной двигательной активности. Сухожильные рефлексы у новорожденных контрольной группы были живыми. Сухожильные рефлексы были ослабленными у новорожденных 1-й группы в 10% случаев, у детей 2-й группы — в 30%.

Безусловные рефлексы у новорожденных контрольной группы определялись как живые и стойкие. В то время как у 19 (47,5%) детей 1-й группы и 6 (31,5%) новорожденных 2-й группы отмечались нестойкие и быстро истощающиеся рефлексы орального автоматизма. Сомнительные или отсутствие рефлексов автоматической походки, опоры, Бауэра наблюдалось у половины новорожденных 1-й и 2-й групп.

Катамнестическое обследование детей в возрасте 12 мес выявило наличие гипотрофии у 10% детей как в 1-й, так и во 2-й группе, паратрофии — у 4 (10%) и 3 (15,7%) соответственно, что оказалось недостоверно выше по сравнению с группой контроля — 1 (4,0%). Показатели моторного развития детей первого года жизни, родившихся у матерей с анемией, свидетельствовали об отставании в среднем на 1,5 мес от возрастной нормы. Показатели нервно-психического развития отставали в среднем на 1,5 мес в 1-й группе и на 2,2 мес — во 2-й группе, особенно это касалось появления первых слов, активности игры, навыков.

В структуре заболеваний на первом году жизни у детей указанных групп преобладали болезни верхних дыхательных путей, в том числе ОРИ, при этом во 2-й группе чаще выявлялись аллергический дерматит, заболевания желудочно-кишечного тракта в виде дисбиоза, синдрома раздраженного кишечника. Анемия легкой степени у детей в возрасте 12 мес диагностирована у 12 (30,0%) в 1-й группе и у 6 (31,5%) — во 2-й группе, что достоверно выше, чем в контрольной группе у 2 (8,0%).

Таким образом, анемия беременности оказывает влияние на адаптационные возможности новорожденных в раннем неонатальном и постнатальном периодах, что в значительной степени отражается на дальнейшем состоянии здоровья детей.

Частота встречаемости церебральной ишемии и геморрагических нарушений у новорожденных 1-й и 2-й групп оказалась выше по сравнению с контрольной группой, при этом отмечена зависимость выраженности неврологических проявлений от степени анемии при беременности. В неврологическом статусе преобладали синдром повышенной рефлекторной возбудимости, синдром общего угнетения ЦНС, гипертензионный синдром, стойкие проявления которых на первом году жизни могут привести к задержке психомоторного и речевого развития.

У детей, родившихся у матерей с анемией средней тяжести, установлено выраженное увеличение активности СДГ и снижение величин морфоденситометрических параметров активности аГФДГ. Можно предположить, что увеличение активности СДГ в лимфоцитах крови у новорожденных является компенсаторной реакцией на снижение посту-

пления кислорода в организм. Однако изменение ферментативной активности иммунокомпетентных клеток может значительно изменить уровень их реактивности, что, безусловно, повысит риск развития перинатальной патологии.

Конфликт интересов не представлен.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Деревцов В.В. Состояние здоровья и адаптационно-резервные возможности у новорожденных от матерей с анемиями в динамике первого года жизни. Автореф. дисс. ... к.м.н. Смоленск, 2011; 21. (Derevцов V.V. State of health and adaptic and reserve opportunities at newborns from mothers with anemias in dynamics of the first year of life. Avtoref. diss. ... k.m.n. Smolensk, 2011; 21. (in Russ.))
2. Деревцов В.В. Состояние здоровья детей с задержкой роста плода в раннем неонатальном периоде. Детская медицина Северо-Запада 2014; 5: 4: 27–39. (Derevцов V.V. The health status of children with delayed growth of the fetus in the early neonatal period. Detskaja medicina Severo-Zapada 2014; 5: 4: 27–39. (in Russ.))
3. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации. Педиатрия 2012; 91: 3: 9–14. (Baranov A.A. The State of health of children in the Russian Federation. Pediatrija 2012; 3: 9–14. (in Russ.))
4. Серов В.Н., Шаповаленко С.А. Диагностика и лечение железодефицитных анемий у беременных. Русский медицинский журнал 2011; 13: 1143–1145. (Serov V.N., Shapovalenko S.A. Diagnosis and treatment of iron-deficient anemia in pregnant women. Russkij medicinskij zhurnal 2011; 13: 1143–1145. (in Russ.))
5. Суплотова Л.А., Макарова О.Б., Якубова Е.Г., Ковальжина Л.С. Ранняя диагностика и профилактика дефицита микронутриентов (йода и железа) в период гестации. Лечение и профилактика 2013; 2: 138–142. (Suplotova L.A., Makarova O.B., Jakubova E.G., Koval'zhina L.S. Early diagnosis and prevention of micronutrient (iodine and iron) during gestation. Lechenie i profilaktika 2013; 2: 138–142. (in Russ.))
6. Логутова Л.С., Ахведиани К.Н., Петрухин В.А. и др. Фетоплацентарная недостаточность и перинатальные осложнения у беременных с железодефицитной анемией. Русский медицинский журнал 2010; 19: 1215–1219. (Logutova L.S., Ahvlediani K.N., Petruhin V.A. et al. Fetoplacental failure and perinatal complications in pregnant women with iron deficiency anemia. Russkij medicinskij zhurnal 2010; 19: 1215–1219. (in Russ.))

Поступила 17.08.16
Received on 2016.08.17

Особенности ранней неонатальной адаптации новорожденных от матерей с артериальной гипертензией при беременности

С.В. Кинжалова¹, Р.А. Макаров¹, С.В. Бычкова¹, Н.С. Давыдова², Л.А. Пестряева¹

¹ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Features of early neonatal adaptation in infants born to mothers with hypertensive disorders of pregnancy

S.V. Kinzhalova¹, R.A. Makarov¹, S.V. Bychkova¹, N.S. Davydova², L.A. Pestryaeva¹

¹Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg;

²Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia

С целью оценки клинических и лабораторных особенностей течения периода адаптации у детей, родившихся путем кесарева сечения у женщин с гипертензивными расстройствами, проведено обследование 196 новорожденных. Определяли наличие синдрома задержки роста плода, оценку по шкале Апгар, степень асфиксии, потребность в реанимационных мероприятиях. Исследовались показатели пуповинной крови плода: газовый состав и кислотно-основное состояние в артерии и вене пуповины. Анализировали течение ранней постнатальной адаптации и исходы раннего неонатального периода. Установлено, что новорожденные дети от матерей с гипертензивными расстройствами имеют меньший гестационный возраст при рождении, меньшую массу и длину тела, более высокую частоту синдрома задержки развития плода, недостаточность большинства органов и систем, что значительно затрудняет их постнатальную адаптацию. В группе детей от матерей с тяжелой преэклампсией нарушение процессов ранней неонатальной адаптации более выражено по сравнению с новорожденными от матерей с хронической артериальной гипертензией.

Ключевые слова: новорожденные, кесарево сечение, хроническая артериальная гипертензия, преэклампсия.

Для цитирования: С.В. Кинжалова, Макаров Р.А., Бычкова С.В., Давыдова Н.С., Пестряева Л.А. Особенности ранней неонатальной адаптации новорожденных от матерей с артериальной гипертензией при беременности. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 54–58. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–54–58

To assess the clinical and laboratory characteristics of an adaptation period in babies delivered by cesarean section in hypertensive women, a survey was conducted in 196 neonatal infants. Fetal growth restriction, Apgar scores, degree of asphyxia, and resuscitation needs were determined. Umbilical cord indicators, such as blood gas composition and acid-base balance in the umbilical artery and vein, were studied. The course of an early postnatal adaptation and the outcomes of an early neonatal period were analyzed. The newborn babies of hypertensive mothers were found to have lower gestational age at birth, lower weight and height, a higher incidence of fetal growth restriction, and failure of most organs and systems, which considerably hampered their postnatal adaptation. In the group of babies born to mothers with severe preeclampsia, impairment in early neonatal adaptation processes was more pronounced than in those of mothers with chronic hypertension.

Key words: newborns, cesarean section, chronic hypertension, preeclampsia.

For citation: Kinzhalova S.V., Makarov R.A., Bychkova S.V., Davydova N.S., Pestryaeva L.A. Features of early neonatal adaptation in infants born to mothers with hypertensive disorders of pregnancy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 6: 54–58 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–54–58

На современном этапе развития акушерства операция кесарева сечения стала рутинной практикой [1]. Во многих перинатальных центрах частота этого вида родоразрешения достигает 50%. Считается, что кесарево сечение представляет собой щадящий вариант родоразрешения и является методом

выбора для завершения беременности в случаях тяжелой соматической патологии матери, декомпенсированных осложнений беременности или применяется в интересах плода, что особенно актуально для недоношенных новорожденных [2]. Как правило, операцией кесарева сечения заканчивается беременность у женщин с выраженными гипертензивными расстройствами.

Хроническая артериальная гипертензия беременной женщины или повышение артериального давления при преэклампсии оказывают влияние на состояние внутриутробного плода и на последующее течение периода ранней неонатальной адаптации. Учитывая возрастающую частоту этой патологии, в современной медицинской литературе внимание исследователей привлекают не только особенности течения беременности и родов у женщин с гипертензивными расстройствами, но и комплексная оценка состояния здоровья их новорожденных детей [3].

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Кинжалова Светлана Владимировна — д.м.н., рук. научного отделения интенсивной терапии и реанимации Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества
Макаров Роман Александрович — к.м.н., ст. научн. сотр.

Бычкова Светлана Владимировна — к.м.н., ст. научн. сотр. отделения сохранения репродуктивной функции

Пестряева Людмила Анатольевна — к.б.н., рук. отделения биохимических методов исследования

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

Давыдова Надежда Степановна — д.м.н., проф., зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии Уральского государственного медицинского университета

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Цель исследования: оценить клинические и лабораторные особенности течения периода адаптации у детей, родившихся с помощью кесарева сечения у женщин с гипертензивными расстройствами.

Характеристика детей и методы исследования

На базе ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России обследовались 196 новорожденных детей, которые были разделены на три группы. В 1-ю (контрольную) группу вошли 65 детей от матерей с физиологически протекающей беременностью, во 2-ю группу — 66 новорожденных от матерей с хронической артериальной гипертензией и 3-ю группу составили 65 детей от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией тяжелой степени. Новорожденные дети включались в исследование после получения письменного информированного согласия матери. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Характер адаптации новорожденных в раннем неонатальном периоде оценивали по общепринятым критериям, включающим комплекс морфометрических параметров, оценку состояния органов дыхания, сердечно-сосудистой, нервной систем, уровня билирубинемии и других показателей. Оценивали наличие синдрома задержки роста плода, состояние по шкале Апгар, степень асфиксии и потребность в реанимационных мероприятиях. Анализировали течение ранней постнатальной адаптации и исходы раннего неонатального периода клинически и инструментально: неврологический статус с использованием нейросонографии, деятельность сердечно-сосудистой системы с помощью электрокардиографии и эхокардиографии. Также исследовались показатели пуповинной крови плода: газовый состав и кислотно-основное состояние в артерии и вене пуповины. Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью электронных таблиц Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0 фирмы StatSoft Inc. (США). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Антропометрические показатели новорожденных детей

Показатель	Группа			Уровень значимости		
	1-я (n=65)	2-я (n=66)	3-я (n=65)	p1–2	p1–3	p2–3
Масса тела при рождении, г	3527,85 ±56,52	2944,02 ±94,02	1644,84 ±61,78	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Масса < 2500 г, абс. (%)	0	13 (19,7)	62 (95,4)	0,0002	<0,0001	<0,0001
Масса < 1500 г, абс. (%)	0	4 (6,1)	30 (46,2)	0,04	<0,0001	<0,0001
Длина тела при рождении, см	51,54±0,26	48,44±0,51	40,99±0,47	<0,0001	<0,0001	<0,0001
СЗРП всего, абс. (%)	0	13 (19,7)	50 (76,9)	0,0002	<0,0001	<0,0001
СЗРП гипопластический вариант, абс. (%)	0	9 (13,6)	28 (43,1)	0,002	<0,0001	0,0002
СЗРП гипотрофический вариант, абс. (%)	0	4 (6,1)	23 (35,4)	0,04	<0,0001	<0,0001

Примечание. СЗРП — синдром задержки роста плода.

Результаты и обсуждение

Гестационный возраст новорожденных от матерей с гипертензивными расстройствами (2-я и 3-я группы) был достоверно меньше по сравнению с группой физиологической беременности ($p < 0,001$), что объясняется более ранними сроками родоразрешения, чаще в связи с наличием показаний со стороны женщины. Дети, рожденные от матерей, беременность которых осложнилась тяжелой преэклампсией, имели значительно меньший гестационный возраст, чем дети от матерей с хронической артериальной гипертензией ($p_{2-3} < 0,0001$). Доля недоношенных детей (<37 нед гестации) была достоверно больше в группах с гипертензивными нарушениями ($p < 0,0001$). Наибольшее количество недоношенных детей было в 3-й группе — 90,8%, во 2-й группе — 27,3%.

Новорожденные от женщин с артериальной гипертензией имели достоверно меньшую массу и длину тела при рождении по сравнению с детьми контрольной группы ($p < 0,0001$). При этом массо-ростовые показатели детей от матерей с тяжелой преэклампсией были значительно меньше ($p_{2-3} < 0,0001$) аналогичных показателей детей, рожденных от матерей с хронической артериальной гипертензией (табл. 1).

Отмечалась высокая встречаемость синдрома задержки роста плода в группах с гипертензивными расстройствами: во 2-й группе — у каждого пятого ребенка (19,7%), в 3-й группе — у 76,9%. У детей 3-й группы синдром задержки роста плода встречался в 4 раза чаще по сравнению со 2-й группой ($p_{2-3} < 0,0001$) и в 2 раза чаще по сравнению с новорожденными контрольной группы ($p < 0,0001$). Согласно классификации, выделяли гипопластический (симметричный) и гипотрофический (асимметричный) варианты синдрома задержки роста плода. Гипопластический вариант (пропорциональное уменьшение всех размеров тела плода по отношению к средним значениям для данного срока беременности) преобладал над гипотрофическим (отставание массы ребенка при нормальной длине) в обеих группах. Высокая частота встречаемости синдрома задержки роста плода в группах с гипертензивными

нарушениями отражает длительность неблагоприятных условий внутриутробного развития плода в антенатальном периоде [4].

Патологическое течение беременности на фоне гипертензивных состояний, наличие хронической фетоплацентарной недостаточности, высокая частота преждевременного родоразрешения способствовали рождению детей в состоянии асфиксии различной степени тяжести (табл. 2). При оценке состояния детей при рождении наиболее низкие значения шкалы Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни отмечались у новорожденных в группе тяжелой преэклампсии, что свидетельствует о более тяжелой перинатальной асфиксии.

Более объективным, чем оценка по шкале Апгар, показателем, позволяющим оценить благополучие внутриутробного плода непосредственно перед рождением, является кислотно-основное состояние, измеренное в крови пуповины [5–7]. Анализ пуповинной крови, взятой из изолированного сегмента пуповины до первого вдоха новорожденного, дает представление о кислотно-щелочном балансе внутриутробного плода [8]. Особое значение определение кислотно-основного состояния артериальной крови пуповины приобретает у недоношенных новорожденных, так как, по мнению некоторых авторов, оценка по шкале Апгар не всегда достоверно отражает уровень интранатальной гипоксии [7, 9, 10]. Анализ парных артериальных и венозных образцов может дать понимание этиологии ацидоза у новорожденных [11, 12]. Образец, полученный из пупочной вены, отражает состояние плацентарной перфузии, образец пупочной артерии обеспечивает прямую оценку состояния плода.

Как видно из табл. 3, при оценке показателей кислотно-основного состояния и газового состава артериальной крови пуповины было выявлено статистически значимое снижение рН и pO_2 в группах с гипертензивными нарушениями ($p_{1-2}=0,02$, $p_{1-3}<0,0001$), достоверное повышение парциального напряжения CO_2 и уровня лактата в группе тяжелой преэклампсии ($p_{1-3}<0,001$). Более низкие значения рН венозной крови плода в группе тяжелой преэклампсии могут служить косвенным признаком нарушения плодово-плацентарного кровотока. В данном случае к плоду поступает кровь с большим количеством продуктов неполного окисле-

ния, которые, воздействуя на биохимические процессы в клетках, угнетают их функцию, вызывая тканевую гипоксию. Несмотря на это, достоверных различий в показателях рН артериальной крови пуповины не было выявлено. Этот факт может быть объяснен активным включением всех компенсаторных механизмов внутриутробного плода для нормализации гомеостаза. При тяжелой преэклампсии у матери плод адаптируется к такому патологическому спектру кровотока снижением метаболизма, что доказывает достоверно повышенный уровень лактата у этой категории детей.

Следует отметить, что средние величины рН находились в пределах нормальных значений [5–7, 11, 13]. Легкий ацидоз (рН 7,10–7,19) наблюдался у 1 (1,5%) новорожденного 2-й группы и у 2 (3,1%) – 3-й группы, без значимых различий между группами ($p>0,05$). Случаев тяжелого ацидоза (рН<7,0) во всех исследуемых группах не отмечалось.

Обращает на себя внимание более высокие показатели гемоглобина и гематокрита артериальной крови пуповины в группе тяжелой преэклампсии, а также повышенные их значения в венозной крови в обеих группах (2-й и 3-й) с гипертензивными нарушениями ($p_{1-2}<0,005$, $p_{1-3}<0,001$).

Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем рН артериальной крови пуповины и оценкой по шкале Апгар на 1-й ($r=0,27$; $p<0,0001$) и 5-й минутах жизни новорожденного ($r=0,24$; $p<0,0001$). На рисунке проиллюстрирована практически линейная зависимость оценки по шкале Апгар на 1-й минуте жизни от значения рН артериальной крови пуповины: чем выше балльная оценка, тем выше значения рН. Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар дает точную информацию о выраженности ацидоза и является объективной и обоснованной, что необходимо для определения объема неотложной помощи и дальнейшего прогноза.

Новорожденные от матерей с гипертензией достоверно чаще нуждались в интенсивной терапии и реанимационной помощи. Каждому 5-му ребенку в 3-й группе потребовалась интубация трахеи и проведение инвазивной искусственной вентиляции легких, 25 (38,5%) младенцам эндотрахеально вводился курсурф.

Респираторный дистресс-синдром различной

Таблица 2. Оценка состояния новорожденных детей по шкале Апгар

Показатель	Группа			Уровень значимости		
	1-я (n=65)	2-я (n=66)	3-я (n=65)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, баллы	7,0 (6,0; 8,0)	7,0 (6,0; 7,0)	6,0 (5,0; 6,0)	0,12	<0,0001	<0,0001
Оценка по шкале Апгар <7 баллов на 1 минуте жизни, абс. (%)	20 (30,8)	25 (37,9)	58 (89,2)	0,39	<0,0001	<0,0001
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, баллы	8,0 (8,0; 8,0)	8,0 (7,0; 8,0)	7,0 (5,0; 8,0)	0,65	<0,0001	<0,0001
Оценка по шкале Апгар <7 баллов на 5-й минуте жизни, абс. (%)	0	4 (6,1)	19 (29,2)	0,04	<0,0001	0,0005

Таблица 3. Кислотно-основное состояние и газовый состав пуповинной крови новорожденных исследованных групп ($M \pm m$)

Показатель	Группа			Уровень значимости (критерий TukeyNSD)		
	1-я (n=65)	2-я (n=66)	3-я (n=65)	p1-2	p1-3	p2-3
Артерия пуповины						
pH	7,319±0,003	7,299±0,005	7,288±0,006	0,02	<0,0001	0,22
p _a CO ₂ , мм рт. ст.	44,04±0,5	45,75±0,67	47,10±0,58	0,10	0,0009	0,25
p _a O ₂ , мм рт. ст.	32,13±1,38	27,91±0,96	23,88±0,96	0,02	<0,0001	0,04
S _a O ₂ , %	60,34±2,76	51,44±2,49	42,45±2,76	0,08	<0,0001	0,06
Лактат, ммоль/л	1,43±0,04	1,70±0,07	1,99±0,12	0,05	<0,0001	0,03
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	22,17±0,18	22,06±0,24	22,13±0,22	0,93	0,99	0,97
BE _{сст} , ммоль/л	-3,35±0,17	-3,85±0,27	-3,95±0,29	0,32	0,21	0,95
Hb, г/л	143,1±2,28	149,5±2,35	156,4±2,22	0,14	0,0003	0,11
Ht, %	44,64±0,69	46,77±0,69	48,76±0,62	0,06	<0,0001	0,10
Вена пуповины						
pH	7,275±0,004	7,261±0,005	7,264±0,006	0,13	0,28	0,92
p _v CO ₂ , мм рт.ст	53,71±0,76	55,28±0,75	53,90±0,79	0,32	0,98	0,43
p _v O ₂ , мм рт.ст	16,72±0,82	14,89±0,71	14,83±0,82	0,23	0,22	0,99
S _v O ₂ , %	25,49±1,98	21,07±1,88	21,91±2,0	0,25	0,42	0,95
Лактат, ммоль/л	1,61±0,05	1,84±0,09	2,05±0,12	0,23	0,004	0,24
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	24,34±0,21	24,36±0,25	23,94±0,29	0,99	0,51	0,46
BE _{сст} , ммоль/л	-3,21±0,19	-2,19±0,27	-2,56±0,32	0,07	0,34	0,59
Hb, г/л	143,5±2,35	151,9±2,29	155,7±2,16	0,03	0,0007	0,48
Ht, %	44,69±0,71	44,64±0,69	48,57±0,62	0,008	0,0002	0,51

степени тяжести встречался у 12 (18,2%) новорожденных 2-й ($p_{1-2}=0,0003$) и у 50 (76,9%) младенцев 3-й группы ($p_{1-3}, p_{2-3}<0,0001$). Новорожденным детям 2-й (18,2%) и 3-й (76,9%) групп потребовалась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии. Продолжительность пребывания в отделении реанимации детей 3-й группы в 6,5 раза превышала аналогичный показатель у детей 2-й группы ($p_{2-3}<0,0001$). Общая продолжительность пребывания в стационаре детей, рожденных от матерей с преэклампсией тяжелой степени, была в 2,8 раза больше, чем у новорожденных от матерей с хронической артериальной гипертензией ($p_{2-3}<0,0001$). Летальных случаев у наблюдавшихся детей не зарегистрировано.

В структуре заболеваемости детей исследуемых групп имела место высокая частота поражения центральной нервной системы различной степени тяжести (табл. 4). При анализе состояния сердечно-сосудистой системы выявлено нарушение адаптации у детей в группах с гипертензивными нарушениями у матерей. Деадаптация сердечно-сосудистой системы проявлялась нарушениями сердечного ритма по типу синусовой тахи- и брадикардии, предсердной экстрасистолии, преходящими ишемическими нарушениями в миокарде и постгипоксической кардиомиопатией.

Выводы

Результаты сравнительного исследования свидетельствуют о том, что новорожденные дети от матерей с гипертензивными расстройствами имеют меньший гестационный возраст при рождении, меньшую массу и длину тела, более высокую частоту синдрома задержки роста плода, недостаточность большинства органов и систем, что значительно затрудняет их постнатальную адаптацию. Дети от матерей с гипертензивными расстройствами достоверно чаще имели более низкую оценку по шкале Апгар, чаще рождались в состоянии асфиксии, имели дыхатель-

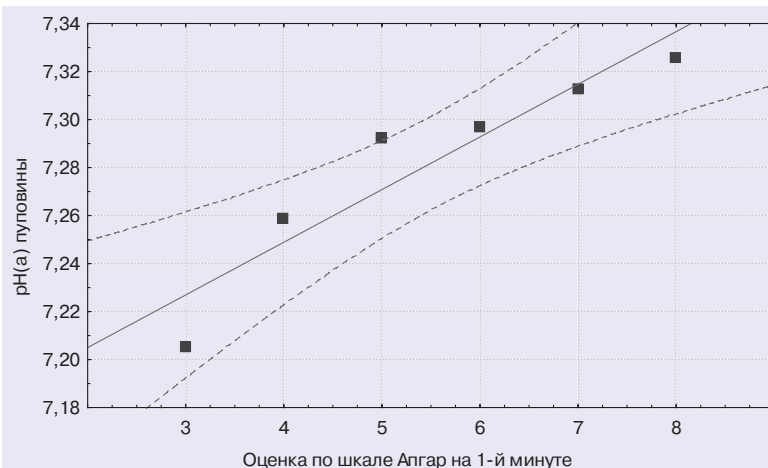


Рисунок Корреляционная связь pH артериальной крови пуповины и оценки состояния новорожденного шкале Апгар на 1-й минуте жизни (n=196)

Таблица 4. Патология раннего неонатального периода у детей изучаемых групп, абс. (%)

Нозологическая форма	Группа			Уровень значимости (критерий Пирсона χ^2)		
	1-я (n=65)	2-я (n=66)	3-я (n=65)	p1–2	p1–3	p2–3
Здоровый новорожденный (Z39.3)	9 (13,9)	8 (12,1)	0	0,77	0,002	0,004
Синдром дыхательных расстройств у новорожденного (P22.0)	0	12 (18,2)	50 (76,9)	0,0003	<0,0001	<0,0001
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (P91.0):	32 (49,2)	50 (75,8)	64 (98,5)	0,002	<0,0001	0,0001
Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС (P52.0):	0	5 (7,6)	14 (21,5)	0,02	<0,0001	0,02
Нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы (P29, P29.2, P29.3, P29.4)	2 (3,1)	9 (13,6)	16 (24,6)	0,009	0,0004	0,11
Гипербилирубинемия (P59)	16 (24,6)	22 (33,3)	34 (52,3)	0,19	0,001	0,03
Инфекции перинатального периода (P38, P39.1, P39.9, P28.8, P23)	9 (13,9)	14 (21,2)	30 (46,2)	0,27	<0,0001	0,003
Гематологические нарушения (P64.1, P61.0, P61.1, P61.2)	10 (15,4)	14 (21,9)	23 (35,4)	0,34	0,008	0,09

ные расстройства, поражение центральной нервной системы, нарушение адаптации сердечно-сосудистой системы, им чаще требовалось проведение респираторной поддержки и интенсивной терапии в условиях отделения реанимации новорожденных.

Следует отметить еще более низкие адаптационные возможности в раннем неонатальном периоде у детей, родившихся у матерей с тяжелой пре-

эклампсией, по сравнению с новорожденными от матерей с хронической артериальной гипертензией. Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод, что исходное состояние здоровья матери, наличие у нее гипертензивных расстройств могут быть причиной высокого уровня патологии у новорожденных детей.

Конфликт интересов не представлен.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Логутова Л.С., Ахведиани К.Н. Пути снижения частоты оперативного родоразрешения в современном акушерстве. Рос вестн акуш гинекол 2008; 8: 57–61. (Logutova L. S., Ahvlediani K.N. Ways of reducing the incidence of operative delivery in modern obstetrics. Ros vestn akush ginekol 2008; 8: 57–61. (in Russ.))
2. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И. и др. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей. М: ГЭОТАР-Медиа 2011; 775. (Sеров V.N., Sukhikh G.T., Baranov I.I. et al. Emergency conditions in obstetrics: a guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media 2011; 784. (in Russ.))
3. Abalos E., Cuesta C., Carroli G. et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. BJOG 2014; 121: Suppl.1: 14–24.
4. Gratacós E., Figueras F. Fetal growth restriction as a perinatal and long-term health problem: clinical challenges and opportunities for future (4P) fetal medicine. Fetal Diagn Ther 2014; 36: 2: 85.
5. Strouch Z.Y., Dakik C.G., White W.D. et al. Anesthetic technique for cesarean delivery and neonatal acid-base status: a retrospective database analysis. Int J Obstet Anesth 2015; 24: 1: 22–29.
6. Scheans P. Umbilical cord blood gases: new clinical relevance for an age-old practice. Neonatal Netw 2011; 30: 2: 123–126.
7. Wong L., Maclellan A.H. Gathering the evidence: cord gases and placental histology for births with low Apgar scores. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2011; 51: 1: 17–21.
8. Lynn A., Beeby P. Cord and placenta arterial gas analysis: the accuracy of delayed sampling. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007; 92: 4: F281–285.
9. Ahmadpour-Kacho M., Asnafi N., Javadian M. et al. Correlation between umbilical cord pH and Apgar score in high-risk pregnancy. Iran J Pediatr 2010; 20: 4: 401–406.
10. White C.R., Doherty D.A., Kohan R. et al. Evaluation of selection criteria for validating paired umbilical cord blood gas samples: an observational study. BJOG 2012; 119: 7: 857–865.
11. Armstrong L., Stenson B.J. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007; 92: 6: 430–434.
12. Georgieva A., Moulden M., Redman C.W. Umbilical cord gases in relation to the neonatal condition: the EveRest plot. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 168: 2: 155–160.
13. ACOG Committee Opinion №348, American College of Obstetricians and Gynecologists. Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. Obstet Gynecol 2006; 108: 5: 1319–1322.

Поступила 14.09.16

Received on 2016.09.14

Изменения сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных с задержкой роста плода, в первом полугодии жизни

Л.В. Козлова¹, Д.О. Иванов², В.В. Деревцов³, Н.Ф. Прийма³

¹Совет Федерации Федерального Собрания Российской Федерации, Москва;

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ;

³Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Changes in the cardiovascular system of babies with fetal growth restriction in the first half of life

L.V. Kozlova¹, D.O. Ivanov², V.V. Derevtsov³, N.F. Priyma³

¹Federation Council, Federal Assembly of the Russian Federation, Moscow;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

³V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

В ходе исследования оценили течение постгипоксических изменений сердечно-сосудистой системы в динамике первого полугодия жизни у детей, рожденных с задержкой роста плода, в сравнении с детьми, рожденными без таковой. У детей, рожденных с задержкой роста плода, и у детей, рожденных без таковой, отмечено сходство течения постгипоксических изменений по типу дилатационной, гипертрофической кардиопатии или кардиопатии с нормальными полостями сердца. Во всех случаях нарушается становление нормальной работы сердца, сохраняющееся в течение первого полугодия жизни. Задержка роста плода у детей с уменьшенными полостями сердца связана при рождении и в 6 мес жизни с изменениями, аналогичными кардиопатии с нормальными полостями сердца, однако более выраженными. Задержка роста плода у детей с расширенными полостями сердца связана с расстройством вегетативной регуляции деятельности в виде избыточной симпатической активности при рождении, нарушениями функции автоматизма и проводимости, снижением сократительной и релаксационной способности миокарда левого желудочка. К 6 мес жизни у этих детей наблюдали истощение симпатического звена и компенсаторных ресурсов. Более выраженные изменения были связаны с длительностью и степенью тяжести внутриутробного страдания.

Ключевые слова: дети, задержка роста плода, сердце, гипоксия.

Для цитирования: Козлова Л.В., Иванов Д.О., Деревцов В.В., Прийма Н.Ф. Изменения сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных с задержкой роста плода, в первом полугодии жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 59–67. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-59-67

The study assessed trends in posthypoxic changes in the cardiovascular system over the first six months of life in babies with and without fetal growth restriction. The infants born with fetal growth restriction and those born without this condition were found to have similar posthypoxic changes in terms of the type of dilated, hypertrophic cardiopathy or cardiopathy with normal heart chambers. The formation of normal heart function that remained during the first six months of life was impaired in all cases.

Fetal growth restriction in babies with the lower heart chambers was related to the changes at birth and during 6 months of life, which were similar to those of cardiopathy with normal heart chambers, but more pronounced.

Fetal growth restriction in infants with the enlarged heart chambers was associated with autonomic dysregulation as excessive sympathetic activity at birth, impaired automatism and conductivity, and decreased contractility and relaxation of the left ventricle. The sympathetic component and compensatory resources were observed to be depleted in these babies at the age of 6 months. More pronounced changes were associated with the duration and severity of fetal distress.

Key words: babies, fetal growth restriction, heart, hypoxia.

For citation: Kozlova L.V., Ivanov D.O., Derevtsov V.V., Priyma N.F. Changes in the cardiovascular system of babies with fetal growth restriction in the first half of life. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 6: 59–67 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-59-67

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Козлова Людмила Вячеславовна — д.м.н., проф., зам. председателя Комитета Совета Федерации по социальной политике РФ 103426 Москва, Большая Дмитровка, д. 26

Иванов Дмитрий Олегович — д.м.н., профессор, гл. внештатный неонатолог Минздрава РФ, и.о. ректора Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета 194100 Санкт-Петербург, Литовская, д. 2

Деревцов Виталий Викторович — к.м.н., докторант Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова E-mail: VitalyDerevtsov@gmail.com

Прийма Николай Федорович — к.м.н., ст. научн. сотр. лаборатории Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Оценкой особенностей морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных с задержкой роста плода, занимались многие исследователи [1–4], но до настоящего времени нет единства взглядов у ученых в отношении происходящих процессов. При этом задержка роста плода — более значимый фактор риска менее продолжительной и весьма болезненной жизни, в том числе и в виде риска развития сердечно-сосудистых (ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, инфарктов миокарда), метаболических и эндокринных (сахарного диабета 2-го типа) заболеваний,

что также сопровождается выраженными кардиоваскулярными расстройствами. Ишемия миокарда ограничивает функциональные возможности мышцы сердца. Вместе с тем нарушения процессов регуляции сердечной деятельности, функций миокарда с учетом разных особенностей постгипоксических изменений у детей, рожденных с задержкой роста плода, в первом полугодии жизни не нашли отражения в доступной научной литературе.

Цель: оценить течение постгипоксических изменений сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных с задержкой роста плода, в динамике первого полугодия жизни.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением в возрасте 2–3 сут жизни находились дети, рожденные с задержкой роста плода (1-я группа): 14 детей с «уменьшенными» полостями сердца (подгруппа 1а), 27 детей с «нормальными» полостями сердца (подгруппа 1б), 16 детей с «расширенными» полостями сердца (подгруппы 1в). Кроме того, наблюдались дети, рожденные без задержки роста плода (2-я группа): 18, 23 и 12 детей с аналогичными изменениями — подгруппы 2а, 2б, 2в соответственно. Практически здоровые дети составили 3-ю группу. В 6 мес жизни под наблюдением остались: 10, 21, 15 детей соответственно в подгруппах 1а, 1б, 1в; 16, 17, 11 детей в подгруппах 2а, 2б, 2в соответственно; 25 детей в 3-й группе. Все дети родились доношенными. Дети 3-й группы рождены вагинально от практически здоровых матерей, средний возраст которых составил 22–24 года. Беременность у женщин протекала благоприятно. При рождении у детей 3-й группы масса тела составила 3200–3800 г, длина тела — 51–56 см. Грудной период жизни протекал без особенностей.

Проведено нерандомизированное контролируемое сравнительное проспективное когортное исследование. Включение младенцев в группы происходило параллельно. Критериями включения участников исследования в сравниваемые группы явились: наличие задержки роста плода или его отсутствие, а также добровольное информированное согласие матери. В исследование включались дети с рождения. Критерием невключения участников исследования явилась задержка роста плода, обусловленная наследственными и инфекционными факторами. Критерием исключения участников исследования явилось добровольное желание законных представителей. Набор материала осуществлялся на базе отделения физиологии новорожденных Перинатального центра Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова.

Использовали клиничко-анамнестические, физикальные, электрофизиологические, ультразвуковые, статистические методы. Оценивали анамнез, функционирование вегетативной нервной и сердеч-

но-сосудистой систем у детей на основании данных кардиоинтервалографии с определением амплитуды моды (АМо), электрокардиографии, эхокардиографии с доплерографией, выполненных по стандартным методикам. Размеры камер сердца оценивались в соответствии с перцентильными таблицами, с учетом массоростовых показателей пациента.

Подобраны статистически равнозначные выборочные совокупности, воспроизводящие генеральную совокупность. Оценивали достоверность различий показателей между группами с установлением t-критерия Стьюдента в случаях, когда данные исследования подчинялись закону нормального распределения Гаусса (критерий Шапиро–Уилкса; $p < 0,05$). Использовали непараметрические критерии Манна–Уитни, Вилкоксона в случаях, когда данные исследования не соответствовали нормальному закону распределения. Статистический анализ данных проводили с использованием пакета компьютерных программ для статистического анализа StatSoft Statistica v 10.

Все стадии исследования соответствуют законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, а также одобрены соответствующими комитетами, в том числе этическим комитетом ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова».

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить, и других конфликтах интересов.

Результаты и обсуждение

Дети подгруппы 1в, в сравнении с детьми подгрупп 1а и 1б чаще рождались от беременностей, осложненных угрозой ее прерывания (в 2,33 и 2,7 раза соответственно), преэклампсией (в 1,46 и 1,69 раза), гестационным сахарным диабетом (в 4,38 и 1,41 раза), анемией (в 1,9 и 1,69 раза), маловодием (в 2,63 и 1,27 раза) и от родов путем кесарева сечения (в 1,17 и 1,69 раза), осложненных слабостью родовой деятельности (в 2,63 и 5,07 раза), длительным безводным промежутком (в 2,63 и 2,53 раза), отхождением мекония в околоплодные воды (в 18,75 и 2,53 раза). У этих детей в раннем неонатальном периоде жизни была отмечена меньшая масса тела, высокая частота церебральной ишемии I–II степени тяжести и неонатальной желтухи. Менее отягощенно беременность и роды у матерей протекали у детей подгруппы 1а, но у них также имели место высокие проценты церебральной ишемии I–II степени тяжести, анемии, неонатальной гипогликемии (табл. 1).

Дети подгруппы 1а рождались от беременностей, осложненных токсикозом, угрозой прерывания, преэклампсией, гестационным сахарным диабетом, отеками, маловодием, анемией, и от родов, осложненных преждевременным разрывом околоплодных оболочек, слабостью родовой деятельности, длитель-

ным безводным промежутком. Указанные осложнения регистрировались не чаще, чем у детей подгруппы 2а. Однако дети подгруппы 1а чаще рождались путем кесарева сечения (42,86%), с меньшей массой и длиной тела, в раннем неонатальном периоде жизни имели церебральную ишемию I–II степени тяжести (в 1,29 раза), анемию (в 2,57 раза), неонатальную гипогликемию (в 1,54 раза).

Дети подгруппы 1б по сравнению с детьми подгруппы 2а рождались чаще от беременностей, осложненных угрозой прерывания (в 1,42 раза), преэклампсией (в 1,42 раза), гестационным диабетом (в 5,11 раза), гипертензией (в 2,13 раза), маловодием (в 14,82 раза), и от родов путем кесарева сечения

(в 2,27 раза), с меньшей массой и длиной тела. Дети подгруппы 1б чаще в раннем неонатальном периоде жизни имели церебральную ишемию I–II степени тяжести (в 1,7 раза), анемию (в 1,7 раза), гипогликемию (в 5,12 раза).

Частота осложнений беременности у детей подгрупп 1в и 2в не различалась (см. табл. 1), но в подгруппе 1в чаще фиксировались анемия (в 1,63 раза) и признаки гипоксии у плода (в 18,75 раза). Дети подгруппы 1в чаще рождались путем кесарева сечения (50%) с меньшей массой и длиной тела, а в раннем неонатальном периоде жизни чаще имели церебральную ишемию I–II степени тяжести (в 1,63 раза), неонатальную гипогликемию (в 18,75 раза).

Таблица 1. Факторы риска развития патологии и характеристика детей, абс. (%)

Факторы риска и клиническая характеристика	1-я группа		2-я группа			
	1а (n=14)	1б (n=27)	1в (n=16)	2а (n=18)	2б (n=23)	2в (n=12)
Аборты у матерей						
Аборты в анамнезе	6 (42,86)	10 (37,04)	5 (31,25)	9 (50,00)	9 (39,13)	6 (50,00)
Течение беременности						
Токсикоз первой половины	1 (7,14)	1 (3,7)	0	2 (11,11)	2 (8,7)	0
Угроза прерывания	3 (21,43)	5 (18,52)	8 (50,00)	9 (50,00)	3 (13,04)	6 (50,00)
Преэклампсия	3 (21,43)	5 (18,52)	5 (31,25)	5 (27,78)	3 (13,04)	4 (33,33)
Гестационный диабет	1 (7,14)	6 (22,22)	5 (31,25)	7 (38,89)	1 (4,35)	4 (33,33)
Гипертензия	0	5 (18,52)	0	2 (11,11)	2 (8,7)	0
Отеки	3 (21,43)	5 (18,52)	3 (18,75)	5 (27,78)	6 (26,09)	2 (16,67)
Многоводие	0	2 (7,41)	0	0	1 (4,35)	1 (8,33)
Маловодие	1 (7,14)	4 (14,82)	3 (18,75)	2 (11,11)	0	1 (8,33)
Анемия	6 (42,86)	13 (48,15)	13 (81,3)	11 (61,11)	11 (47,8)	6 (50,00)
Признаки гипоксии плода	1 (7,14)	0	3 (18,75)	2 (11,11)	1 (4,35)	0
Стимуляция родов	1 (7,14)	1 (3,7)	3 (18,75)	2 (11,11)	1 (4,35)	6 (50,00)
Преждевременный разрыв околоплодных оболочек	10 (71,43)	12 (44,44)	5 (31,25)	11 (61,11)	14 (60,87)	6 (50,00)
Безводный промежуток 12 ч и более	1 (7,14)	2 (7,41)	3 (18,75)	0	7 (30,44)	3 (25,00)
Окраска околоплодных вод меконием	0	2 (7,41)	3 (18,75)	0	1 (4,35)	3 (25,00)
Вагинальные роды	8 (57,14)	19 (70,37)	8 (50,00)	18 (100)	20 (86,9)	12 (100)
Характеристика новорожденных						
Церебральная ишемия	11 (78,6)	20 (74,07)	13 (81,3)	11 (61,11)	10 (43,5)	6 (50,00)
Анемия	4 (28,57)	6 (22,22)	3 (18,75)	2 (11,11)	3 (13,04)	3 (25,00)
Полицитемия	3 (21,43)	2 (7,41)	0	9 (50,00)	5 (21,74)	0
Неонатальная желтуха	10 (71,4)	18 (66,67)	16 (100)	14 (77,78)	16 (69,6)	12 (100)
Гипогликемия	6 (42,86)	6 (22,22)	3 (18,75)	5 (27,78)	1 (4,34)	0
Масса тела, г	2644± 189,8	2625,4± 211,42	2485± 352,29***	3218,7± 396,73**	3207,8± 296,94^	3305± 445,48^^
Длина тела, см	48,7±0,8	48,7±1,14	48,2±2,3	51,3±1,5*	51,1±1,5	51,5±0,7

Примечание. Здесь и в табл. 3–5 достоверность различий ($p<0,05$): * – между подгруппой 1а и 1б, ** – между подгруппой 1а и 1в, # – между подгруппой 1б и 1в, *** – между подгруппой 1а и 2а, ^ – между подгруппой 1б и 2б, ^^ – между подгруппой 1в и 2в.

На 2–3 сутки жизни среднее значение AM_{01} (амплитуда моды) у детей подгруппы 1а ($33,0 \pm 14,63$) в сравнении с детьми подгрупп 1б ($37,81 \pm 13,38$) и 1в ($43,0 \pm 5,55$), минимально ($p < 0,05$). У детей 3-й группы значение AM_0 равно $38,6 \pm 6,22$. Таким образом, симпатический отдел у детей подгруппы 1а истощен ($p < 0,05$) и у детей подгруппы 1в напряжен ($p < 0,05$). У детей подгрупп 1а, 1б, 1в симпатическая активность ниже ($p < 0,05$), чем у детей подгрупп 2а ($AM_0 = 34,38 \pm 15,45$), 2б ($AM_0 = 44,78 \pm 15,06$), 2в ($AM_0 = 59,0 \pm 8,08$).

В исходном вегетативном тоне гиперсимпатикотония регистрировалась у каждого ребенка подгруппы 1в, у 57,14% детей подгруппы 1а и у 70,37% детей подгруппы 1б. Гиперсимпатикотония у детей подгрупп 1а и 1б фиксировалась реже, чем у детей подгрупп 2а и 2б (табл. 2).

Асимпатикотоническая вегетативная реактивность у детей подгруппы 1в (у 37,5%) наблюдалась чаще, чем у детей подгруппы 1а (в 1,31 раз) и 1б (в 1,13 раза), что указывало на большее истощение симпатического звена. Гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность у детей подгруппы 1а (у 42,86%) наблюда-

лась чаще, чем у детей подгрупп 1б (в 1,65 раза) и 1в (в 1,37 раза), что указывало на большее напряжение симпатического звена. Гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность у детей подгрупп 1а, 1б и 1в имела место чаще, чем у детей подгрупп 2а (в 1,1 раза), 2б (в 1,19 раза) и 2в (в 1,87 раза) (см. табл. 2).

У детей подгруппы 1а в сравнении с детьми подгрупп 1б и 1в средние значения частоты сердечных сокращений (ЧСС) меньше ($p < 0,05$), амплитуды зубца Т больше ($p < 0,05$), что связано с низкой симпатической активностью. У 18,75% детей подгруппы 1в деформация комплекса QRS (по типу неполной блокады правой ножки пучка Гиса) и его уширения регистрировалась чаще, чем у детей подгрупп 1а (в 2,63 раза) и 1б (в 1,27 раза), что являлось результатом гипоксии (табл. 3).

У детей подгруппы 1а в сравнении с детьми подгруппы 2а средние значения показателя ЧСС меньше ($p < 0,05$), амплитуды зубца Т больше ($p < 0,05$), что связано с более низкой симпатической активностью. У детей подгруппы 1б в сравнении с детьми подгруппы 2б среднее значение амплитуды зубца Т больше ($p < 0,05$), что связано с большей частотой нарушения обменных процессов в миокарде. У детей подгруппы

Таблица 2. Вегетативный статус у детей в первом полугодии жизни, абс. (%)

Параметр	1-я группа		2-я группа				3 группа	
	Подгруппа							
	1а	1б	1в	2а	2б	2в		
Исходный вегетативный тонус	2–3-и сутки жизни							
	n=14	n=27	n=16	n=18	n=23	n=12	n=25	
	Гиперсимпатикотония	8 (57,14)	19 (70,37)	16 (100)	13 (72,22)	20 (86,96)	12 (100)	0
	Симпатикотония	3 (21,43)	6 (22,22)	0	1 (5,56)	2 (8,7)	0	14 (56)
	Эйтония	3 (21,43)	2 (7,41)	0	4 (22,22)	1 (4,35)	0	7 (28)
Ваготония	0	0	0	0	0	0	4 (16)	
Вегетативная реактивность								
АСВР	4 (28,57)	9 (33,33)	6 (37,5)	7 (38,89)	12 (52,17)	8 (66,67)	4 (16)	
ГСВР	6 (42,86)	7 (25,93)	5 (31,25)	7 (38,89)	5 (21,74)	2 (16,67)	6 (24)	
Нормальная	4 (28,57)	11 (40,74)	5 (31,25)	4 (22,22)	6 (26,09)	2 (16,67)	15 (60)	
Исходный вегетативный тонус	6 мес жизни							
	n=10	n=21	n=15	n=16	n=17	n=11	n=25	
	ГС	8 (80)	19 (90,48)	11 (73,33)	13 (81,25)	15 (88,24)	11 (100)	0
	Симпатикотония	2 (20)	1 (4,76)	3 (20)	3 (18,75)	2 (11,76)	0	11 (44)
	Эйтония	0	1 (4,76)	1 (6,67)	0	0	0	11 (44)
Ваготония	0	0	0	0	0	0	3 (12)	
Вегетативная реактивность								
АСВР	3 (30)	4 (19,05)	3 (20)	2 (12,5)	1 (5,88)	1 (9,09)	0	
ГСВР	5 (50)	12 (57,14)	9 (60)	12 (75)	10 (58,82)	9 (81,82)	18 (72)	
Нормальная	2 (20)	5 (23,81)	3 (20)	2 (12,5)	6 (35,29)	1 (9,09)	7 (28)	

Примечание. ГС – гиперсимпатикотония; АСВР – асимпатикотоническая вегетативная реактивность; ГСВР – гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность.

Таблица 3. Показатели ЭКГ у детей в раннем неонатальном периоде (2–3-и сутки жизни)

Показатель	1-я группа		2-я группа				3-я группа (n=25)
	1а (n=14)	1б (n=27)	подгруппа		2б (n=23)	2в (n=12)	
ЧСС, в минуту	124,9± 26,54	145,56± 24,75*	149,33± 22,47**.#	148,13± 12,42**	144,78± 19,25	156,0± 8,49**	136,4± 30,32
Амплитуда зубца P, мм	1,22±0,55	1,31±0,48	1,32±0,25	1,54±0,44	1,48±0,43	1,6±0,57	1,8±0,3
Ширина зубца P, с	0,044± 0,005	0,044± 0,006	0,048± 0,008	0,056± 0,02	0,05± 0,01	0,05± 0,01	0,05± 0,006
Длительность интервала P–Q, с	0,087± 0,012	0,085± 0,013	0,095± 0,018	0,095± 0,02	0,095± 0,015	0,085± 0,01	0,099± 0,01
Длительность комплекса QRS, с	0,053± 0,01	0,05± 0,01	0,05± 0,01	0,06± 0,01	0,05± 0,01	0,045± 0,01	0,05± 0,001
Амплитуда зубца T, мм	1,58±0,71	1,31± 0,72*	1,1± 0,55**.#	1,65± 0,69**	1,09± 0,67*	1,0±0,1	2,1±0,2
Длительность интервала Q–T, с	0,27±0,03	0,24±0,03	0,26±0,04	0,25±0,02	0,25±0,04	0,24± 0,035	0,26± 0,003
Длительность интервала Q–T ₁ , с	0,125± 0,02	0,13±0,03	0,11±0,02	0,11±0,02	0,13± 0,004	0,14±0,01	0,12± 0,003
Длительность интервала T ₁ –T, с	0,15±0,03	0,11±0,03	0,145± 0,03	0,14±0,03	0,12± 0,003	0,1±0,04	0,14± 0,003
Синусовый ритм, абс. (%)	11 (78,57)	24 (88,89)	11 (68,75)	18 (100)	20 (86,96)	12 (100)	25 (100)
Миграция водителя ритма, абс. (%)	3 (21,43)	3 (11,11)	5 (31,25)	0	3 (13,04)	0	0
Синусовая тахикардия/аритмия, абс. (%)	1 (7,14)	8 (29,63)	3 (18,75)	5 (27,78)	7 (30,44)	6 (50)	0
Синусовая брадикардия/аритмия, абс. (%)	1 (7,14)	1 (3,7)	0	0	0	0	0
Синусовая аритмия в пределах нормокардии, абс. (%)	1 (7,14)	2 (7,41)	3 (18,75)	5 (27,78)	3 (13,04)	0	0
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, абс. (%)	1 (7,14)	4 (14,82)	3 (18,75)	7 (38,89)	3 (13,04)	0	0

1в в сравнении с детьми подгруппы 2в средние значения показателя ЧСС меньше ($p<0,05$), что связано с меньшей симпатической активностью, а большая частота деформации комплекса QRS, по типу неполной блокады правой ножки пучка Гиса, и его уширение—результат гипоксии (см. табл. 3).

У детей подгруппы 1а в сравнении с детьми подгрупп 1б и 1в средние значения конечного диастолического и конечного систолического размера левого желудочка меньше ($p<0,05$) за счет утолщения ($p<0,05$) межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. Дети подгруппы 1в в сравнении с детьми подгрупп 1а и 1б имели большие ($p<0,05$) средние значения конечного диастолического и конечного систолического размера левого желудочка за счет истончения межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. Различий в средних значениях перечисленных параметров между детьми подгрупп 1а, 1б, 1в и детьми подгрупп 2а, 2б и 2в не получено (табл. 4).

Как показано в табл. 4, у детей подгруппы 1а в сравнении с детьми подгрупп 1б, 1в и 2а средние

значения фракции укорочения и фракции выброса левого желудочка оказались больше ($p<0,05$) и не отличались от аналогичных показателей у детей 3-й группы. Минимальные значения имели место у детей подгруппы 1в. У детей подгруппы 1б в сравнении с детьми подгруппы 2б средние значения этих показателей были больше ($p<0,05$). У детей подгруппы 1в в сравнении с детьми подгруппы 2в средние значения перечисленных показателей были меньше ($p<0,05$). У детей подгруппы 1а в сравнении с детьми подгрупп 1б, 1в и 2а средние значения ЧСС, ударного объема и минутного объема кровообращения были меньше ($p<0,05$). У детей подгруппы 1б в сравнении с детьми подгруппы 2б средние значения ЧСС не различались, в то время как средние значения ударного объема и минутного объема кровообращения были меньше ($p<0,05$). У детей подгруппы 1в в сравнении с детьми подгруппы 2в средние значения перечисленных показателей были больше ($p<0,05$).

Таким образом, между детьми подгрупп 1а и 2а, 1б и 2б, 1в и 2в выявлено сходство в анализируемых

Таблица 4. Морфогемодинамические параметры сердца у детей

Показатель	1-я группа			2-я группа			3-я группа	
	подгруппа							
	1а	1б	1в	2а	2б	2в		
Морфологические данные	2–3-и сутки жизни							
	n=14	n=27	n=16	n=18	n=23	n=12	n=25	
	КДРЛЖ, мм	13,99± 0,65	15,76± 0,78*	20,5± 2,43**.#	15,24± 0,89	16,87± 1,1	20,5± 2,12	17,5± 0,8
	КСРЛЖ, мм	8,73± 0,83	10,39± 0,67*	13,83± 1,47**.#	10,0± 0,54	11,39± 0,58	14,5± 2,12	11,8± 0,7
	ТМЖП, мм	3,98± 0,49	3,61± 0,89*	2,73± 0,61**.#	3,95± 0,51	3,6± 0,58	2,74± 0,14	3,4± 0,2
	ТЗСЛЖ, мм	3,75± 0,44	3,19± 0,57*	2,57± 0,91**.#	3,73± 0,51	3,14± 0,54	2,5± 0,71	3,6± 0,2
	ФУ ЛЖ, %	35,7± 5,79	32,41± 3,68*	28,17± 5,49**.#	32,25± 3,58**	30,83± 2,81^	34,01± 2,49^^	35 – 40%
	ФВ ЛЖ, %	69,3± 7,2	64,52± 5,17*	58,83± 8,42**.#	65,88± 6,47**	61,78± 3,95^	67,5± 0,71^^	65 – 75%
Гемодинамические данные								
ЧСС, в минуту	137,0± 20,42	141,5± 21,8*	159,3± 23,0**.#	144,9± 27,2**	141,91± 22,5	128,0± 2,83^	128,79± 3,5	
УО, мл	4,49± 0,75	4,62± 0,55*	5,37± 0,59**.#	4,79± 0,86**	5,58± 1,32^	5,3± 0,42	6,6± 0,34	
МОК, л/мин	0,61± 0,13	0,65± 0,12*	0,86± 0,21**.#	0,7± 0,24**	0,8± 0,24^	0,68± 0,04^^	0,85± 0,04	
Морфологические данные	6 мес жизни							
	n=10	n=21	n=15	n=16	n=17	n=11	n=25	
	КДРЛЖ, мм	22,0± 2,26	23,25± 4,89*	25,5± 4,44**.#	22,17± 2,23	23,64± 2,54	25,3± 2,56	24,15± 1,22
	КСРЛЖ, мм	13,59± 1,44	14,2± 2,67*	17,0± 3,83**.#	14,33± 1,03	14,88± 1,9	17,4± 2,87	14,78± 0,9
	ТМЖП, мм	5,34± 0,42	4,47± 2,61*	3,35± 1,54**.#	5,48± 0,49	4,56± 1,31	3,37± 0,86	3,42± 0,068
	ТЗСЛЖ, мм	5,21± 0,53	4,35± 0,3*	3,43± 0,22**.#	5,5± 0,5	4,54± 0,36	3,47± 0,34	3,71± 0,05
	ФУ ЛЖ, %	37,8± 5,16	36,39± 4,1*	32,25± 5,38**.#	33,5± 7,06**	35,59± 5,15	34,32± 2,6^^	38,5± 0,79
	ФВ ЛЖ, %	70,4± 5,91	68,62± 5,1*	63,0± 7,87**.#	65,0± 8,08**	68,06± 5,77	65,2± 1,9^^	71,5± 1,6
Гемодинамические данные								
ЧСС, в минуту	131,2± 12,53	140,6± 20,8*	148,7± 20,5**.#	134,5± 13,7	129,82± 16,8^	136,2± 10^^	133,06± 5,2	
УО, мл	9,74± 3,32	10,51± 2,01*	12,25± 2,22**.#	9,37± 2,87	11,42± 2,84^	14± 1,8^^	14,58± 0,51	
МОК, л/мин	1,28± 0,44	1,46± 0,3*	1,79± 0,47**.#	1,26± 0,4	1,48± 0,39	1,9± 0,4^^	1,94± 0,25	

Примечание. КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСРЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ФУ ЛЖ – фракция укорочения левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЧСС – частота сердечных сокращений; УО – ударный объем; МОК – минутный объем кровообращения.

морфологических параметрах сердца. У детей подгрупп 1а и 2а в сравнении с детьми подгрупп 1в и 2в сердце имело несколько удлинненную форму от основания до верхушки. В первую очередь, у этих детей страдала релаксационная функция миокарда левого желудочка. О нарушении диастолической функции левого желудочка свидетельствовали удлинение интервала диастолического открытия митрального клапана, снижение амплитуды раннедиастолического и увеличение второго пика открытия передней створки митрального клапана, снижение подвижности корня аорты и уменьшение сепарации аортальных створок, что также указывало на снижение ударного объема. Существенных различий в размерах предсердий в этом возрасте не замечено. Межпредсердное сообщение выявлялось у 2/3 детей подгруппы 1а и у 2/3 детей подгруппы 2а.

У детей подгрупп 1в и 2в в сравнении с детьми подгрупп 1а и 2а сердце имело несколько округлую форму. Межжелудочковая перегородка сокращалась асинхронно, некоторые участки в систолу имели парадоксальное движение. Створки митрального клапана были избыточно подвижны. У большинства детей передняя створка имела дополнительный пик открытия, который располагался чаще между раннедиастолическим пиком открытия в диастолу и вторым пиком в систолу предсердий. Зафиксированы высокие скорости открытия и раннего диастолического прикрытия, исчезновение четкой визуализации второго пика при тахикардии. У 1/3 детей имела место «слоистость» сигнала от створок в период систолы желудочка, что являлось показателем неполного их смыкания. Выходной тракт левого желудочка у этих детей также имел расширение диаметра корня аорты за счет выбухания ее задней стенки. В момент открытия аортального клапана правая коронарная и некоронарная створки отстояли от стенок аорты, без явлений стеноза, что подтверждалось достаточной степенью раскрытия аортального клапана. У половины детей подгрупп 1в, и 2в визуализировалось межпредсердное сообщение.

В основе таких различий эхокардиографических параметров у детей лежат длительность и выраженность внутриутробной гипоксии. Анализ данных анамнеза показал, что для детей подгрупп 1в и 2в характерно возникновение патологического течения беременности еще на ранних сроках развития плода. Длительность и глубина гипоксии также более выражена. Не исключено, что рано возникшая выраженная гипоксия миокарда приводит к дистрофическим процессам в мышце сердца, изменению формирования сети коронарных сосудов и поражению их эндотелия. Вероятно, возникают морфологические изменения миокарда с развитием элементов соединительной ткани и утолщением. Кроме этого, поражение эндотелия сосудов приводит к повышению их проницаемости и развитию отека в условиях повы-

шенной нагрузки в постнатальном периоде жизни. Прослеживаются схожие общие черты с дилатационной кардиопатией.

У детей подгрупп 1а и 2а изменения менее выражены и, по-видимому, касаются в основном биохимизма клеток сердца, приводя к снижению содержания макроэргических соединений в миоцитах. Со временем из-за снижения сократительной функции и увеличения остаточного объема крови, возможно, произойдет расширение полости и истончение миокарда левого желудочка. Учитывая, что внутриутробно правые отделы сердца имеют гораздо меньшую нагрузку, изменения в основном касаются левых отделов, прослеживаются схожие общие черты с гипертрофической кардиопатией. Отметим, что у детей, рожденных с задержкой роста плода, крайне затруднено проведение дифференциального диагноза между функциональными и структурными нарушениями в миокарде.

В 6 мес жизни у детей подгруппы 1а среднее значение массы тела ($6753,0 \pm 864,41$ г) было меньше ($p < 0,05$), чем у детей подгрупп 1б ($7136,57 \pm 596,17$ г) ($p < 0,05$) и 1в ($7050,0 \pm 239,97$ г). Средние значения массы тела у детей подгрупп 1а, 1б и 1в были меньше ($p < 0,05$), чем у детей подгрупп 2а ($7883,33 \pm 645,47$ г), 2б ($7807,65 \pm 927,54$ г) и 2в ($7800,0 \pm 373,45$ г). Средние значения длины тела у пациентов подгруппы 1а ($65,0 \pm 2,38$ см) меньше ($p < 0,05$), чем у детей подгрупп 1б ($66,37 \pm 1,88$ см) и 1в ($66,8 \pm 2,23$ см). Средние значения длины тела у детей подгрупп 1а, 1б, 1в меньше ($p < 0,05$), чем у детей подгрупп 2а ($68,67 \pm 1,81$ см), 2б ($68,29 \pm 2,85$ см), 2в ($71,0 \pm 2,65$ см).

Среднее значение AM_0 у детей подгруппы 1в ($29,8 \pm 10,33$) меньше ($p < 0,05$), чем у детей подгрупп 1а ($42,7 \pm 13,81$) и 1б ($40,9 \pm 12,24$). У детей 3-й группы значение AM_0 равны $35,3 \pm 1,94$. То есть у детей подгруппы 1а имело место напряжение симпатического звена, а у детей подгруппы 1в – его истощение. Среднее значение показателя AM_0 у детей подгруппы 1а больше ($p < 0,05$), чем у детей подгруппы 2а ($36,83 \pm 14,46$). Среднее значение показателя AM_0 у детей подгруппы 1б больше ($p < 0,05$), чем у детей подгруппы 2б ($36,88 \pm 12,04$). Среднее значение AM_0 у детей подгруппы 1в меньше ($p < 0,05$), чем у детей подгруппы 2в ($54,0 \pm 10,72$).

Симпатикотония преобладала у всех детей. Частота гиперсимпатикотонии у детей подгруппы 1в была меньше, чем у детей подгрупп 1а и 1б. У детей подгрупп 1а и 1б, в сравнении с детьми подгрупп 2а и 2б, частота гиперсимпатикотонии не различалась и была выше, чем при рождении. У детей подгруппы 1в, в сравнении с детьми подгруппы 2в, частота гиперсимпатикотонии ниже.

При гиперсимпатикотонии асимпатикотоническая вегетативная реактивность у детей подгруппы 1а регистрировалась в 1,5 раза чаще, чем у детей подгрупп 1б и 1в. Асимпатикотоническая вегетативная реактивность в подгруппах 1а, 1б, 1в в сравнении

с подгруппами 2а, 2б, 2в фиксировалась чаще в 2,4, 3,24, 2,2 раза соответственно (см. табл. 2).

Среднее значение амплитуды зубца *P* у детей подгруппы 1в было максимальным ($p<0,05$) в сравнении с детьми подгрупп 1б и 1а (что связано с симпатической активностью); в подгруппе 1а значение было минимальным ($p<0,05$) и указывало на перегрузку предсердий объемом. Среднее значение амплитуды зубца *P* у детей подгрупп 1а и 1б было меньше ($p<0,05$), чем у детей подгрупп 2а и 2б соответственно, что связано с симпатической активностью. Среднее величины этого показателя у детей подгрупп 1в и 2в не различались. Среднее значение амплитуды зубца *T* у детей подгруппы 1в было минимальным ($p<0,05$) в сравнении с детьми подгрупп 1б и 1а (результат гипоксии). У детей подгруппы 1а средняя величина этого показателя было максимальной ($p<0,05$), указывая на большую частоту нарушений обменных процессов. Средние значения показателя у детей подгрупп 1а и 2а не разли-

чались, что свидетельствовало о большей частоте нарушений обменных процессов. Среднее значение амплитуды зубца *T* у детей подгруппы 1б было меньше ($p<0,05$), чем у детей подгруппы 2б (связано с симпатической активностью). Среднее значение этого показателя у детей 1в подгруппы было меньше ($p<0,05$), чем у детей подгруппы 2в, что указывало на перенесенную гипоксию и большую частоту нарушений обменных процессов в миокарде.

При анализе структуры интервала *Q–T* важное значение имеет соотношение фаз электрической систолы. Так, у детей подгрупп 1а, 1б и 1в средние значения длительности интервалов *Q–T₁* преобладали над средними значениями длительности интервалов *T₁–T* (особенно у детей подгрупп 1а и 1в), что свидетельствовало о нарушении обменных процессов миокарде. Обращает внимание, что у детей 1а (у 10%), 1б (у 33,33%) и 1в (у 60%) подгрупп в динамике наблюдения чаще определялась неполная блокада правой ножки пучка Гиса с незначительным

Таблица 5. Показатели ЭКГ у детей в возрасте 6 мес жизни

Показатель	1-я группа		2-я группа				3-я группа (n=25)
	1а (n=10)	1б (n=21)	1в (n=15)	2а (n=16)	2б (n=17)	2в (n=11)	
ЧСС в минуту	139,1± 17,3	139,48± 20,52	134,4± 22,85	139,5± 28,63	138,29± 18,01	136± 16,24	140,01± 1,7
Амплитуда зубца <i>P</i> , мм	1,39±0,4	1,46± 0,49*	1,58± 0,38**,#	1,45± 0,54**	1,57± 0,45*	1,5±0,23	0,17±0,04
Ширина зубца <i>P</i> , с	0,056± 0,005	0,056± 0,012	0,056± 0,01	0,057± 0,01	0,059± 0,01	0,05±0,01	0,055± 0,004
Длительность интервала <i>P–Q</i> , с	0,094± 0,01	0,09±0,01	0,1±0,01	0,1±0,02	0,1±0,011	0,09±0,01	0,1±0,004
Длительность комплекса <i>QRS</i> , с	0,06± 0,008	0,06± 0,009	0,068± 0,02	0,07±0,01	0,06±0,01	0,06±0,01	0,055± 0,002
Амплитуда зубца <i>T</i> , мм	2,53±1,31	2,27±0,81	1,96± 0,94**,#	2,55±1,22	2,86± 1,14*	2,5±0,65	2,19±0,6
Длительность интервала <i>Q–T</i> , с	0,25±0,03	0,25±0,02	0,26±0,02	0,265± 0,04	0,26±0,02	0,26±0,02	0,27±0,02
Длительность интервала <i>Q–T₁</i> , с	0,14±0,01	0,13±0,02	0,14±0,04	0,133± 0,03	0,13±0,02	0,12±0,02	0
Длительность интервала <i>T₁–T</i> , с	0,11±0,03	0,12±0,02	0,12±0,03	0,132± 0,01	0,13±0,03	0,14±0,02	0
Синусовый ритм, абс. (%)	10 (100)	20 (95,24)	5 (100)	16 (100)	17 (100)	11 (100)	25 (100)
Миграция водителя ритма, абс. (%)	0	1 (4,76)	0	0	0	0	0
Синусовая тахикардия/аритмия, абс. (%)	1 (10)	1 (4,76)	0	3 (18,75)	0	0	0
Синусовая брадикардия/аритмия, абс. (%)	0	1 (4,76)	0	0	1 (5,88)	0	0
Синусовая аритмия в пределах нормокардии, абс. (%)	4 (40)	11 (52,38)	6 (40)	8 (50)	9 (52,94)	4 (36,36)	0
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, абс. (%)	1 (10)	7 (33,33)	9 (60)	3 (18,75)	4 (23,53)	6 (54,55)	0

уширением комплекса *QRS*, что указывало на ухудшение процессов, связанных с гипоксией (табл. 5).

Данные эхокардиографического исследования (см. табл. 5), указывают на сохранение выявленных ранее изменений. Однако у детей подгруппы 1а в сравнении с детьми подгрупп 1б, 1в и 2а средние значения фракции укорочения и фракции выброса левого желудочка оказались больше ($p < 0,05$), но несколько меньше, чем у детей 3-й группы, свидетельствуя о снижении сократительной функции миокарда левого желудочка. У детей 1б подгруппы, в сравнении с детьми подгруппы 2б средние значения показателей не различались. У детей подгруппы 1в эти показатели были меньше ($p < 0,05$), чем у детей подгруппы 2в. У детей подгруппы 1а, в сравнении с детьми подгруппы 2а средние значения ЧСС, ударного объема и минутного объема кровообращения не различались. У детей подгруппы 1б в сравнении с детьми подгруппы 2б средние значения ЧСС были больше ($p < 0,05$), величина ударного объема — меньше ($p < 0,05$), а величина минутного объема кровообращения не различалась. У детей подгруппы 1в, в сравнении с детьми подгруппы 2в, средние значения ЧСС были больше ($p < 0,05$), а ударного объема и минутного объема кровообращения — меньше ($p < 0,05$) (см. табл. 4).

Заключение

У детей, рожденных с задержкой роста плода, и у детей, рожденных без таковой, отмечено сходство течения постгипоксических изменений по типу дилатационной, гипертрофической кардиопатии или кардиопатии с нормальными полостями сердца. Во всех случаях нарушается становление нормальной работы сердца, сохраняющееся в течение первого полугодия жизни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ветеркова З.А., Евстифеева Г.Ю., Альбакасова А.А. Морфофункциональные особенности сердечной деятельности у детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития, в различные возрастные периоды. Интеллект. Инновации. Инвестиции 2012; 1: 124–28. (Veterkova Z.A., Evstifeeva G.Yu., Al'bakasova A.A. Morphofunctional features of cardiac activity in prenatal development delay children at different ages. Intellekt. Innovatsii. Investitsii 2012; 1: 124–128. (in Russ.))
2. Марковский В.Д., Мирошниченко М.С., Плитень О.Н. Патоморфология сердца плодов и новорожденных при различных вариантах задержки внутриутробного развития. Перинатология и педиатрия 2012; 2 (50): 075. (Markovskiy V.D., Miroshnichenko M.S., Pliten' O.N. Pathomorphology of the fetus and newborn heart in various kinds of prenatal development delay. Perinatologiya i pediatriya 2012; 2 (50): 075. (in Ukr.))
3. Ожегов А.М., Трубочев Е.А., Петрова И.Н. Мозговая и сердечная гемодинамика у детей первого года жизни, родившихся с задержкой внутриутробного развития. Детская больница 2012; 48(2): 34–36. (Ozhegov A.M., Trubachev E.A., Petrova I.N. Brain and heart hemodynamics in children in the first year of life with prenatal development delay. Detskaya bol'nitsa 2012; 48(2): 34–36. (in Russ.))
4. Петрова И.Н. Особенности неонатального периода у доношенных детей с задержкой внутриутробного развития. Врач-аспирант 2013; 56(1.1): 218–226. (Petrova I.N. Features of the neonatal period in full-time infants with prenatal development delay. Vrach-aspirant 2013; 56(1.1): 218–226. (in Russ.))

Поступила 28.09.16
Received on 2016.09.28

Обеспеченность витамином D детей грудного возраста

И.Н. Захарова¹, Л.Я. Климов², В.А. Курьянинова², С.В. Долбня², И.Д. Майкова¹, А.Н. Касьянова², Г.С. Анисимов³, Д.В. Бобрышев², Е.А. Евсеева¹

¹ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва;

²ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;

³ФГБОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет» Минобрнауки РФ, Ставрополь;

⁴Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой, Москва, Россия

Vitamin D provision for babies

I.N. Zakharova¹, L.Ya. Klimov², V.A. Kuryaninova², S.V. Dolbnya², I.D. Maikova¹, A.N. Kasyanova², G.S. Anisimov³, D.V. Bobryshev², E.A. Evseeva⁴

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia, Stavropol;

³North-Caucasus Federal University, Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Stavropol;

⁴Z.A. Bashlyeva City Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

В работе оценивалась обеспеченность витамином D детей грудного возраста в зависимости от вида вскармливания и эффективности медикаментозной дотации препаратами холекальциферола.

Обследованы 132 детей в возрасте от 1 до 12 мес жизни. Показано, что в период минимальной инсоляции недостаточное содержание витамина D наблюдается более чем у половины (58,3%) детей грудного возраста. Без медикаментозной профилактики гиповитаминоза D уровень 25(OH)D сыворотки крови у младенцев на естественном вскармливании составлял 8,7 (6,3 – 14,8) нг/мл, что значительно ниже, чем у детей на искусственном вскармливании, – 24,55 (19,0 – 32,0) нг/мл ($p=0,00002$). Установлено, что прием препаратов холекальциферола в профилактической дозе (500–1500 МЕ/сут) значительно повышает обеспеченность детей витамином D: с 19,8 (10,4–26,3) до 32,7 (24,5–45,7) нг/мл ($p=0,0000007$) независимо от характера вскармливания. Уровень кальцидиола сыворотки крови тесно коррелирует с дозой холекальциферола ($r=0,57$; $p<0,0001$). При этом использование препаратов витамина D в дозе 1000–1500 МЕ/сут достоверно улучшает уровень обеспеченности на первом году жизни без увеличения риска передозировки.

Ключевые слова: дети, витамин D, статус витамина D, кальцидиол, 25(OH)D, профилактика гиповитаминоза D.

Для цитирования: Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Майкова И.Д., Касьянова А.Н., Анисимов Г.С., Бобрышев Д.В., Евсеева Е.А. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 68–76. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–68–76

The study estimated vitamin D provision for babies in relation to the type of their feeding and the efficiency of drug donations of cholecalciferol preparations.

A total of 132 babies aged 1 to 12 months were examined. Vitamin D deficiency was shown to occur in more than half (58.3%) of the babies at the solar minimum. If hypovitaminosis D was not prevented using drugs, the serum 25(OH)D level in the breast-fed babies was 8.7 (6.3–14.8) ng/ml, which was significantly lower than that in formula-fed ones [24.55 (19.0–32.0) ng/ml] ($p=0.00002$). Cholecalciferol taken by the infants in a preventive dose of 500–1500 IU/day substantially increased their provision with vitamin D from 19.8 (10.4–26.3) to 32.7 (24.5–45.7) ng/ml ($p=0.0000007$), regardless of the feeding pattern. The serum calcidiol level is closely correlated with the dose of cholecalciferol ($r=0.57$; $p<0.0001$), the use of preparations containing vitamin D in a dose of 1000–1500 IU/day significantly improves the level of its provision throughout the first year of life, without increasing the risk of overdose.

Key words: babies, vitamin D, vitamin D status, calcidiol, 25(OH)D, prevention of hypovitaminosis D.

For citation: Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Maikova I.D., Kasyanova A.N., Anisimov G.S., Bobryshev D.V., Evseeva E.A. Vitamin D provision for babies. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 6: 68–76 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–68–76

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования

Евсеева Екатерина Алексеевна – врач-педиатр, аспирант кафедры педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования.

Майкова Ирина Дмитриевна – к.м.н., зам. гл. врача Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Климов Леонид Яковлевич – к.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета

Долбня Светлана Викторовна – асс. кафедры Ставропольского государственного медицинского университета

Курьянинова Виктория Александровна – асс. кафедры пропедевтики детских болезней Ставропольского государственного медицинского университета

Бобрышев Дмитрий Викторович – к.м.н., рук. центра персонализированной медицины Ставропольского государственного медицинского университета
Касьянова Анна Николаевна – студентка педиатрического факультета Ставропольского государственного медицинского университета
355017 Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Анисимов Георгий Сергеевич – к.тех.н., рук. центра технологического биоинжиниринга Северо-Кавказского федерального университета
355029 Ставрополь, просп. Кулакова, д. 2

В течение последних двух десятилетий произошел существенный пересмотр и расширение представлений о роли витамина D в организме [1–4]. В мире результатом пристального внимания врачей разных специальностей к проблеме обеспеченности витамином D стал значительный рост публикаций и появление многочисленных консенсусов, метаанализов, а также национальных и континентальных рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению гиповитаминоза D в различных группах населения [5–14].

Закономерно, что истоки глобальной проблемы гиповитаминоза D требуют наибольшего внимания со стороны врачей-педиатров. На прошедшем в феврале 2015 г. XVIII Конгрессе педиатров России был инициирован процесс создания российский Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», проект которой активно обсуждается на страницах журналов и на многочисленных симпозиумах в рамках научных форумов [15–17]. Важной предпосылкой разработки российских рекомендаций явилось проведенное по инициативе кафедры педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) многоцентровое фармако-эпидемиологическое исследование «РОДНИЧОК», материалы которого наглядно продемонстрировали, с одной стороны, крайне высокую актуальность проблемы дефицита и недостаточности витамина D у детей раннего возраста, а с другой стороны, довольно низкий уровень осведомленности врачей-педиатров о современных принципах диагностики, профилактики и лечения гиповитаминоза D [18, 19].

Несмотря на возросшую актуальность, вопрос об оптимальном дозировании препаратов холекальциферола остается нерешенным. Данные фундаментальных и клинических исследований убедительно демонстрируют, что рекомендуемые в России в настоящее время нормы суточного потребления витамина D для детей – 400 МЕ/сут – существенно занижены [20–22].

Результаты многочисленных клинических исследований и метаанализов показывают, что увеличение потребления витамина D на каждые 100 МЕ/сут связано с повышением содержания 25(OH)D в сыворотке на 1,0 нг/мл. Очевидно, что для достижения оптимального уровня кальцидиола в крови у детей требуется прием витаминов D от 1000 до 3000 МЕ/сут [23–26]. В одном из клинических исследований подростки были разделены на две группы, одна из которых получала витамин D в дозе 200 МЕ/сут, другая – в дозе 2000 МЕ/сут в течение 1 года. К концу исследования лишь у 4% детей первой группы был зафиксирован уровень кальцидиола сыворотки ≥ 30 нг/мл, в то время как во второй группе данный показатель имели 64% обследуемых [27].

Согласно Глобальному консенсусу по профилактике и лечению алиментарно-обусловленного рахита, опубликованному в январе 2016 г. [28], минимальной достаточной дозой для профилактики гиповитаминоза D для детей с рождения до 12 мес жизни является 400 МЕ/сут, в зависимости от режима кормления. По истечении 12-месячного возраста все дети и взрослые должны удовлетворять свои потребности в витамине D использованием дополнительного приема витамина не менее 600 МЕ/сут, так же как это рекомендует Институт медицины США [29]. В то же время увеличение потребления витамина D до 1000 МЕ/сут способно обеспечить для ребенка дополнительные преимущества, а максимальная польза для детского здоровья достигается при увеличении суточного потребления холекальциферола до 2000 МЕ/сут [30–33].

Эндокринологическое общество США рекомендует использовать высокие профилактические дозы витамина D, которые позволяют достичь уровня 30 нг/мл. Для этого детям первого года жизни нужно назначать по 400–1000 МЕ ежедневно (безопасно до 2000 МЕ), детям и подросткам от 1 года до 18 лет – ежедневно по 600–1000 МЕ (безопасно до 4000 МЕ), а взрослым старше 18 лет – по 1500–2000 МЕ/сут (безопасно до 10 000 МЕ/сут) [28, 31, 34].

Математический анализ позволил отечественным ученым предложить «ступенеобразную» схему профилактического дозирования витамина D. В соответствии с этой схемой, дети до 4 мес жизни должны получать 500 МЕ/сут витамина D (недоношенные дети 800–1000 МЕ/сут); дети от 4 мес жизни до 4 лет – 1000 МЕ/сут; от 4 до 10 лет – 1500 МЕ/сут, а дети старше 10 лет и взрослые – 2000 МЕ/сут [20, 21].

Выбор оптимальной схемы дозирования витамина D у детей в рамках массовой профилактики должен решать две основные задачи: во-первых, обеспечивать достижение у большинства детей эффективной концентрации кальцидиола, исключающей его недостаточность (30 нг/мл), а во-вторых, с высокой степенью надежности предотвращать передозировку и возникновение явлений гипervитаминоза D, которые появляются при уровне 25(OH)D, превосходящем 100–150 нг/мл [35–37].

Цель исследования – анализ обеспеченности витамином D детей грудного возраста в зависимости от вида вскармливания и эффективности схем сапплементации рациона препаратами холекальциферола.

Характеристика детей и методы исследования

В период с ноября 2013 г. по март 2014 г. и в ноябре–декабре 2015 г. были обследованы 132 ребенка (72 мальчика, 60 девочек) в возрасте от 1 мес до 1 года, в том числе 76 (57,6%) детей первого полугодия жизни 56 (42,4%) – второго полугодия жизни. На естественном вскармливании находились 58 (43,9%) детей, на искусственном вскармливании – 74 (56,1%). Медикаментозная профилактика рахита и недоста-

точности витамина D проводилась 78 (59,1%) детям, при этом доля пациентов, получавших препараты холекальциферола, на грудном вскармливании составила 65,5%, а на искусственном — 54,1%.

Для оценки обеспеченности витамином D определяли уровень 25(OH)D — основного метаболита витамина D, отражающего его статус в организме, методом конкурентного хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) на аппарате Liason DiaSorin Pleutshland GmbH, Германия, реактив LIASON® 25OH Vitamin D TOTAL Assay в лаборатории научно-го центра «ЭФИС» г. Москвы [38–40].

Оценку результатов обеспеченности витамином D осуществляли в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов (2011): дефицит — уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл; недостаточность — 21–29 нг/мл; нормальное содержание — 30–100 нг/мл. Концентрация ниже 10 нг/мл интерпретировалась как тяжелый дефицит, а уровень более 100 нг/мл расценивали как избыток витамина D [31, 32, 35].

Статистическая обработка и анализ результатов исследования проводились с использованием пакета программ «Microsoft Excel 2010», AtteStat, Statistica 10.0. Для выяснения типа распределения данных использовали тест Шапиро–Уилка. Для параметрических количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней арифметической величины (m). Для непараметрических количественных данных определяли медиану, а также 25-й и 75-й квартили.

В случае нормального распределения для оценки

межгрупповых различий при анализе количественных параметрических данных применяли t -критерий Стьюдента, при аномальном распределении в группах с количественными непараметрическими данными использовали U -критерий Манна–Уитни и критерий Вилкоксона. Для выявления статистической значимости различий между количественными данными использовали критерий Пирсона (χ^2) с поправками для малых выборок; если один из показателей был менее 4, а общее число показателей менее 30, — использовался критерий Фишера. Для оценки связи между показателями применяли коэффициенты парной корреляции Пирсона (r) и ранговой корреляции Кендалла. Различия считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$ [41].

Результаты и обсуждение

У детей грудного возраста продемонстрирована довольно низкая обеспеченность витамином D, медиана уровня 25(OH)D составила 25,9 (17,1–36,2) нг/мл. Анализ показал, что достаточный уровень витамина D имели лишь 55 (41,7%) детей, недостаточность — 38 (28,8%), дефицит выявлен у 21 (15,9%), а тяжелый дефицит — у 18 (13,6%) детей первого года жизни.

Медиана содержания 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов первого полугодия жизни составила 25,2 (14,7 – 32,9) нг/мл, а у детей в возрасте от 6 до 12 мес — 31,7 (21,6 – 39,5) нг/мл ($p < 0,05$). Тяжелый дефицит установлен у 13 (17,1%) детей до 6 мес жизни и у 5 (8,9%) — старше полугодия, недостаточность определена у 14 (18,4%) и 7 (12,5%) пациентов соответственно, низкая обеспеченность — у 23 (30,3%) и 15 (26,8%) обследованных, удовлетворительная обеспеченность витамином D констатирована у 26 (34,2%) и 29 (51,8%) обследованных соответственно. При сравнении групп детей в возрасте от 1 до 6 и 6–12 мес наблюдается достоверное увеличение доли пациентов с уровнем кальцидиола крови более 30 нг/мл во втором полугодии жизни (рис. 1).

На рис. 2 отражена помесечная динамика медианы уровня кальцидиола у детей на протяжении первого года жизни. Уровень 25(OH)D от минимального на первом месяце жизни прогрессивно

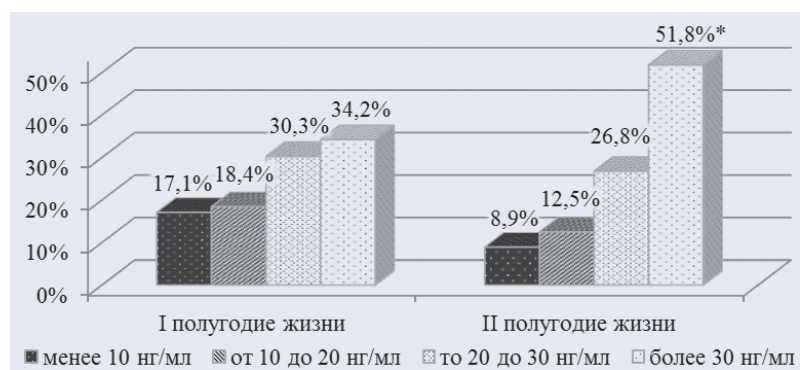


Рис. 1. Сравнительная характеристика обеспеченности витамином D в первом и втором полугодиях жизни (* $p < 0,05$)

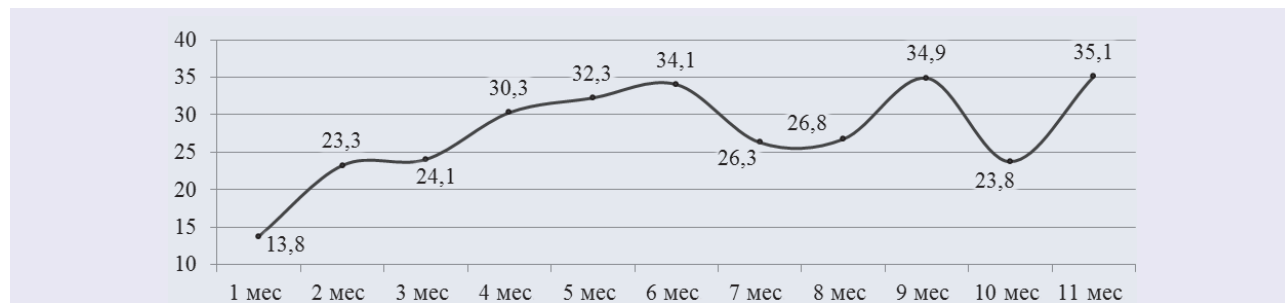


Рис. 2. Медиана уровня 25(OH)D в крови у детей первого года жизни.

нарастал в течение первого полугодия жизни, достигая максимума к 6 мес жизни, корреляция уровня кальцидиола с возрастом в первом полугодии жизни крайне показательна ($r=0,58$, $p=0,000003$). Во втором полугодии жизни кривая уровня кальцидиола носила ундулирующий характер, по-видимому, отражая происходящие изменения характера и режима вскармливания, введение продуктов прикорма, при этом медиана уровня 25(ОН)D четко с возрастом не коррелировала ($r=0,04$, $p=0,78$).

Продукты, богатые витамином D (рыба, печень, яйца и др.), постоянно присутствуют только в рационе ребенка старше 1 года. У детей первого года жизни до введения прикормов единственным источником витамина D является грудное молоко или его заменители. Поскольку современные адаптированные молочные смеси обязательно содержат в своем составе 400–500 МЕ холекальциферола в 1 л готового продукта, а содержание витамина D в женском молоке не может быть четко стандартизировано, нами было проанализировано влияние характера вскармливания на обеспеченность витамином D детей первого года жизни (табл. 1).

У пациентов, не получающих дотации препаратами холекальциферола, медиана уровня кальцидиола на искусственном вскармливании в 2,7 раза превышала уровень у детей, находившихся на грудном вскармливании ($p=0,00002$), причем такая закономерность отмечалась как в первом, так и во втором полугодиях жизни. Младенцы, находящиеся на естественном вскармливании, не получающие препаратов холекальциферола, составляют группу высокого риска по развитию тяжелого дефицита витамина D (рис. 3). Тяжелый дефицит витамина D (менее 10 нг/мл) у них выявлен более чем в 9 раз чаще, чем у детей на искусственном вскармливании. Уровень кальцидиола выше 20 нг/мл, напротив, достоверно чаще отмечался у детей, вскармливаемых адаптированными смесями. Очевидно, что крайне низкое содержание холекальциферола в женском молоке на фоне приоритета алиментарного пути его по-

ступления в организм ребенка первого года жизни является основанием для круглогодичного назначения препаратов витамина D с первых недель жизни.

Второй, не менее важный вывод заключается в том, что искусственное вскармливание без сапплементации рациона препаратами холекальциферола позволяет достичь нормальной обеспеченности витамином D лишь менее чем у 1/3 детей первого года жизни. Таким образом, несмотря на то что обогащение современных адаптированных смесей холекальциферолом существенно снижает, по сравнению с грудным вскармливанием, риск формирования тяжелого дефицита, этого явно недостаточно для достижения нормального статуса витамина D и без фармакологической дотации не позволяет полностью обеспечить потребности ребенка первого года жизни. Дети, которым проводилась фармакологическая профилактика дефицита/недостаточности витамина D, имели достоверно более высокий уровень 25(ОН)D, чем пациенты, не получавшие дотацию препаратами холекальциферола – 32,7 (24,5–45,7) и 19,8 (10,4–26,3) нг/мл соответственно ($p=0,0000007$).

Тяжелый дефицит витамина D выявлен у 13 (24,1%) пациентов без дотации и лишь у 5 (6,4%) детей, получавших холекальциферол, дефицит витамина D (от 10 до 20 нг/мл) определялся у 16 (29,6%) и 5 (6,4%) детей соответственно, недостаточная обеспеченность диагностирована у 15 (27,8%) и 23 (29,5%), нормальная обеспеченность (более 30 нг/мл) – у 10 (18,5%)



Рис. 3. Обеспеченность витамином D детей первого года жизни, не применяющих препараты холекальциферола, в зависимости от характера вскармливания.

* $p<0,02$, ** $p<0,005$; *** $p<0,0005$

Таблица 1. Уровень 25(ОН)D (в нг/мл) у детей, не принимающих препараты витамина D, в зависимости от характера вскармливания, Me (25Q–75Q)

Возраст детей	Вид вскармливания		p
	грудное	искусственное	
Первое полугодие жизни	8,0 (4,4 – 14,5), n=12	21,8 (17,9 – 26,5), n=20	0,00005
Второе полугодие жизни	13,4 (8,1 – 21,95), n=8	27,1 (23,0 – 35,0), n=14	0,01
Всего	8,7 (6,3 – 14,8), n=20	24,55 (19,0 – 32,0), n=34	0,00002

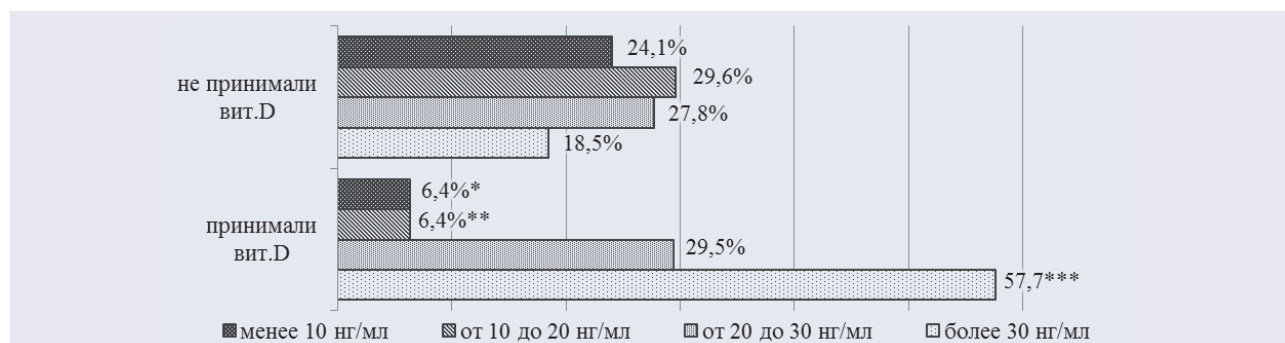


Рис. 4. Показатели обеспеченности витамином D у детей грудного возраста в зависимости от приема препаратов холекальциферола. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,0005$.

и 45 (57,7%) детей соответственно (рис. 4). Можно констатировать, что отсутствие приема препаратов холекальциферола у детей на первом году жизни повышает риск развития тяжелого дефицита витамина D почти в 4 раза ($p < 0,05$) и его недостаточности в 4,5 раза ($p < 0,01$). Нормальная обеспеченность, напротив, в 3,1 раза чаще ($p < 0,0005$) выявлена в группе пациентов, получающих дотацию витамином D (см. рис. 4).

Уровень кальцидиола сыворотки у детей на грудном вскармливании без дотации холекальциферолом составлял 8,7 (6,28–14,0) нг/мл, а у детей, получавших витамин D, — 27,3 (21,0–39,9) нг/мл. Уровень 25(OH) D у детей, находящихся на искусственном вскармливании без дотации холекальциферолом, составил 24,6 (19,0–32,0) нг/мл, на фоне приема препаратов витамина D — 36,2 (29,6–49,1) нг/мл. На фоне приема препаратов холекальциферола медиана кальцидиола сыворотки крови у детей на грудном вскармливании выше в 3,1 раза ($p = 0,0003$), а на искусственном вскармливании — в 1,5 раза ($p = 0,00004$) по сравнению с уровнем у детей, не получающих препараты витамина D. Важно отметить, что применение препаратов хо-

лекальциферола в дозах 500–1500 МЕ/сут ни в одном случае не вызвало гипервитаминоза D.

На рис. 5 убедительно продемонстрировано, что прием препаратов холекальциферола ведет к достоверному приросту уровня 25(OH)D у детей и в первом, и во втором полугодии жизни при любом виде вскармливания. Тот факт, что и в первом, и во втором полугодии жизни медиана уровня кальцидиола сыворотки у детей, принимающих препараты холекальциферола, на грудном и искусственном вскармливании существенно не различается, свидетельствует о том, что лекарственная профилактика гиповитаминоза D, независимо от возраста, является определяющим фактором достижения нормальной обеспеченности витамином D у детей.

На фоне саплементации рациона препаратами витамина D тяжелый дефицит выявлен, тем не менее, у 5 (13,2%), находящихся на грудном вскармливании детей. Недостаточность витамина D (от 10 до 20 нг/мл) диагностирована у 4 (10,5%) младенцев на грудном и у 1 (2,5%) — на искусственном вскармливании, недостаточная обеспеченность (от 20 до 30 нг/мл) — у 13 (34,2%) и у 10 (25,0%) детей соответственно. Удовлетворительную

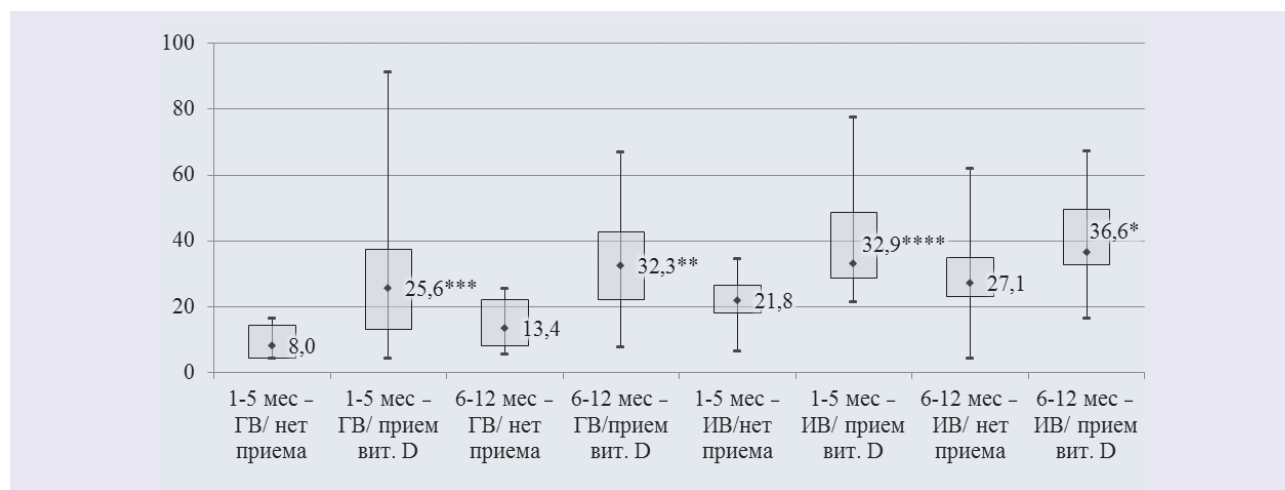


Рис. 5. Сравнительная характеристика уровня кальцидиола у детей в зависимости от вида вскармливания и приема препаратов холекальциферола.

Достоверность различий между группами детей, принимающих и не принимающих препараты витамина D:

* $p = 0,03$; ** $p = 0,004$, *** $p = 0,0003$, **** $p = 0,00006$.

ГВ — грудное вскармливание; ИВ — искусственное вскармливание

Таблица 2. Медиана уровня 25(ОН)D сыворотки (в нг/мл), в зависимости от дозы препаратов холекальциферола, Ме (25Q–75Q)

Суточная доза витамина D	Вид вскармливания	
	грудное	искусственное
500 МЕ/сут	25,7 (17,0 – 36,2)	32,5 (25,4 – 36,7)
1000 МЕ/сут	29,7 (23,0 – 48,1) ($p=0,36$)	47,8 (35,7 – 54,0) ($p=0,02$)
1500 МЕ/сут	48,1 (29,5 – 66,7) ($p=0,18$)	54,1 (41,3 – 63,95) ($p=0,03$)

Примечание. p – достоверность различий при сравнении с дозировкой 500 МЕ/сут.

обеспеченность витамином D продемонстрировали 16 (42,1%) детей на грудном и 29 (72,5%) детей – на искусственном вскармливании ($p<0,01$).

Препараты холекальциферола в дозе 500 МЕ/сут получали 55 (70,5%) детей, в дозе 1000 МЕ/сут – 17 (21,8%), а в дозе 1500 МЕ/сут – 6 (7,7%) детей, при этом среднесуточная саплементационная доза на первом году жизни составляла $691,3 \pm 38,0$ МЕ/сут. В табл. 2 представлены данные о влиянии дозы холекальциферола на уровень кальцидиола сыворотки крови у детей в зависимости от вида вскармливания.

Анализ данных табл. 2 показывает, что использование у детей грудного возраста холекальциферола с целью профилактики гиповитаминоза D в дозе 1000 и 1500 МЕ/сут существенно повышает уровень кальцидиола сыворотки по сравнению с использованием дозы 500 МЕ/сут. Более того, у детей, находящихся на грудном вскармливании, лишь дозировка 1000 МЕ/сут и более позволяет преодолеть минимальный пороговый уровень нормальной обеспеченности витамином D. Корреляция между дозой препаратов холекальциферола и уровнем кальцидиола сыворотки на первом году жизни составляет $r=0,57$ ($p=0,000000000001$), при этом в первом полугодии жизни она еще выше ($r=0,63$, $p=0,00000000002$).

На рис. 6 представлены данные о структуре обеспеченности витамином D детей первого года жизни в зависимости от суточной дозы холекальциферола. Тяжелый дефицит витамина D имел место у 4 (7,3%) пациентов, применявших холекальциферол в дозе 500 МЕ/сут, и у 1 (5,9%) ребенка, получавшего дота-

цию по 1000 МЕ/сут. Выявление у нескольких детей тяжелого дефицита обусловлено тем, что это были дети первых 3 мес жизни с низкими антенатальными запасами, а длительность приема холекальциферола у них составляла менее 4 нед. Недостаточность витамина D (уровень от 10 до 20 нг/мл) зафиксирована при использовании 500 МЕ/сут холекальциферола в 5 (9,1%) случаях, при дотации в дозе 1000 МЕ/сут и выше недостаточность витамина D не выявлялась. Низкая обеспеченность витамином D (уровень 20–30 нг/мл) выявлена у 19 (34,5%) пациентов, получавших профилактику в дозе 500 МЕ/сут, у 3 (17,6%) детей, использовавших 1000 МЕ/сут, и у 1 (16,7%) ребенка при применении 1500 МЕ/сут. Достаточная обеспеченность выявлена у 27 (49,1%) детей, использовавших препараты витамина D по 500 МЕ/сут, у 13 (76,5%) детей, получавших по 1000 МЕ/сут, и у 5 (83,3%) – получавших 1500 МЕ/сут холекальциферола. Саплементационная дозировка 1000 МЕ приводит к достоверному увеличению доли детей с нормальной обеспеченностью витамином D.

Выводы

Недостаточное содержание витамина D в период минимальной инсоляции выявлено более чем у половины (58,3%) детей первого года жизни.

Наиболее уязвимой группой по формированию тяжелого дефицита витамина D являются младенцы, находящиеся на естественном вскармливании. Пациенты, получающие адаптированные молочные смеси, обеспечены витамином D несколько лучше детей, вскармливаемых женским молоком. Однако

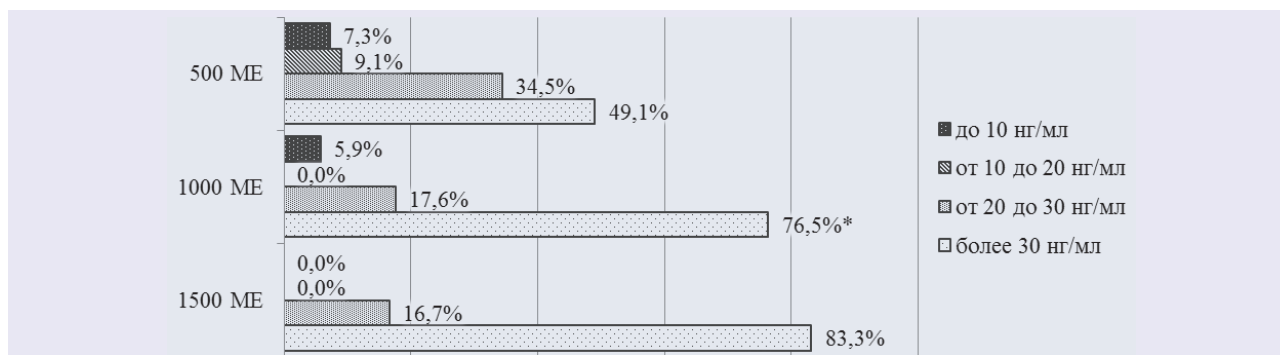


Рис. 6. Обеспеченность витамином D детей первого года жизни в зависимости от дозы препаратов холекальциферола. Достоверность различий при сравнении с дозировкой 500 МЕ/сут * $p<0,05$



РЕКЛАМА

АкваДетрим®

ЕДИНСТВЕННЫЙ В РОССИИ
ВОДНЫЙ РАСТВОР
ВИТАМИНА D₃¹



Рег. удостоверение П №014088/01

Водный раствор вит. D₃ всасывается
в ЖКТ ребенка независимо от степени
его зрелости и сопутствующей патологии^{2,3}

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ:

АО «АКРИХИН» 142450, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ, НОГИНСКИЙ РАЙОН, Г. СТАРАЯ КУПАВНА, УЛ. КИРОВА, 29. ТЕЛ. (495) 702-9506

¹ <http://grls.rosminzdrav.ru> по состоянию на декабрь 2015

² Инструкция по медицинскому применению Аквадетрим®

³ Стенина О.И. «Гипокальциемическая тетания и рахит у детей первых двух лет жизни» //Практика педиатра, февраль 2013

искусственное вскармливание без сапплементации препаратами холекальциферола не позволяет полностью исключить риск дефицита витамина D. Исходя из этого медикаментозная профилактика гиповитаминоза D на первом году жизни должна проводиться всем детям в обязательном порядке.

Использование препаратов холекальциферола в профилактической дозе значительно повышает обеспеченность детей витамином D, в подавляющем большинстве случаев предотвращает формирование

тяжелого дефицита, однако отнюдь не всегда приводит к достижению уровня кальцидиола 30 нг/мл, характеризующего достаточную обеспеченность.

Уровень кальцидиола сыворотки крови тесно коррелирует с дозой холекальциферола, при этом использование препаратов витамина D в дозе 1000–1500 МЕ/сут достоверно улучшает уровень обеспеченности на первом году жизни без увеличения риска передозировки.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Васильева С.В. и др. Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о его роли в организме (часть 1). Педиатрия 2014; 93: 3: 111–117. (Zakharova I.N., Dmitriyeva Yu.A., Vasilyeva S.V. et al. What pediatrician should know about vitamin D: new data on his role in an organism (part 1). *Pediatriya* 2014; 93: 3: 111–117. (in Russ.))
2. Захарова И.Н., Яблочкова С.В., Дмитриева Ю.А. Известные и неизвестные эффекты витамина D. Вопросы современной педиатрии 2013; 12: 2: 20–25. (Zakharova I.N., Yablochkova S.V., Dmitriyeva Yu.A. Well-known and indeterminate effects of vitamin D. *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2013; 12: 2: 20–25. (in Russ.))
3. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей. Педиатрия 2008; 87: 4: 124–130. (Korovina N.A., Zakharova I.N., Dmitriyeva Yu.A. Modern ideas of a physiological role of vitamin D at healthy and sick children. *Pediatriya* 2008; 87: 4: 124–130. (in Russ.))
4. Громова О.А. Витамин D и его синергисты. Лекция. Consilium medicum. Педиатрия 2015; 1: 14–19. (Gromova O.A. Vitamin D and its synergists. Lecture. *Consilium medicum. Pediatrya* 2015; 1: 14–19. (in Russ.))
5. Захарова И.Н., Громова О.А., Майкова И.Д. и др. Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о его роли в организме (часть 3). Педиатрия 2014; 93: 3: 111–117. (Zakharova I.N., Gromova O.A., Maykova I.D. et al. What a pediatrician should know about vitamin D: new data on diagnostics and correction of its deficiency in organism (part 3). *Pediatriya* 2015; 93: 6: 151–158. (in Russ.))
6. Захарова И.Н., Васильева С.В., Дмитриева Ю.А. и др. Коррекция недостаточности витамина D. Эффективная фармакотерапия 2014; 3: 38–45. (Zakharova I.N., Vasilyeva S.V., Dmitriyeva Yu.A. et al. Correction of insufficiency of vitamin D. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2014; 3: 38–45. (in Russ.))
7. Holick M. F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 3: 266–281.
8. Holick M.F. Vitamin D Update 2015: What we need to know about its health benefits and potential for toxicity? *Standard Medycznej Pediatrya* 2015; 12:5: 759–763.
9. Muuns C., Zacharin R., Rodda C.P. et al. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *MJA* 2006; 185: 268–272.
10. Black L.J., Seamans K.M., Cashman K.D. et al. An updated systematic review and meta-analysis of the efficacy of vitamin D food fortification. *J Nutr* 2012; 142: 1102–1108.
11. Calvo M.S., Whiting S.J. Survey of current vitamin D food fortification practices in the United States and Canada. *J Ster Biochem Mol Biol* 2013; 136: 211–213.
12. Климов Л.Я., Долбня С.В., Курьянинова В.А. и др. Vitamin D levels in newborns children of Stavropol region. Медицинский вестник Северного Кавказа 2015; 10: 2: 159–163. (Klimov L.Ya., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A. et al. Vitamin D levels in newborns children of Stavropol region. *Meditsinskij vestnik Severnogo Kavkaza* 2015; 10: 2: 159–163. (in Russ.))
13. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Витамины в профилактике и лечении аллергических болезней у детей. Педиатрическая фармакология 2015; 12:5: 562–572. (Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S. Vitamins in Prevention and Treatment of Allergic Diseases in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2015; 12: 5: 562–572. (in Russ.))
14. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А. и др. Статус витамина D у детей Юга России в осенне-зимнем периоде года. Медицинский совет 2015; 14: 14–19. (Klimov L.Ya., Zakharova I.N., Kuryaninova V.A. et al. The status of vitamin D e of children of the South of Russia in the autumn and winter period of year. *Meditsinskij sovet* 2015; 14: 14–19. (in Russ.))
15. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Яблочкова С.В. и др. Недостаточность и дефицит витамина D: что нового? *Вопр соврем педиатр* 2014; 13: 1: 134–140. (Zakharova I.N., Dmitriyeva Yu.A., Yablochkova S.V. et al. Insufficiency and deficiency of vitamin D: any news? *Vopr sovrem pediater* 2014; 13: 1: 134–140. (in Russ.))
16. Громова О.А., Ребров В.Г. Витамины и канцерогенез: мифы и реальность. Трудный пациент 2007; 5: 3: 5–13. (Gromova O.A., Rebrov V.G. Vitamins and carcinogenesis: myths and reality. *Trudnyj patsient* 2007; 5: 3: 5–13. (in Russ.))
17. Громова О.А., Гупало Е.М., Галустян А.Н. Место витамина D в лечении рахита у детей. Педиатрия 2008; 87: 5: 119–131. (Gromova O.A., Gupalo E.M., Galustyan A.N. Place of vitamin D in the treatment of rickets in children. *Pediatrya* 2008; 87: 5: 119–131. (in Russ.))
18. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э. и др. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования — зима 2013–2014 гг.) Педиатрия 2014; 93: 2: 75–80. (Zakharova I.N., Maltsev S.V., Borovik T.E. et al. Insufficiency of vitamin D at children of early age in Russia (results of multicenter research — winter of 2013–2014). *Pediatrya* 2014; 93: 2: 75–80. (in Russ.))
19. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э. и др. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования Родничок (2013–2014гг.). *Вопр соврем педиатр* 2014; 13: (6): 30–34. (Zakharova I.N., Maltsev S.V., Borovik T.E. et al. Vitamin D insufficiency in children of tender years in Russia: the results of a multi-centre cohort study RODNICHOK (2013–2014). *Vopr sovrem pediater* 2014; 13: 6: 30–34 in Russ.) DOI:10.15690/vsp.v13i6.1198
20. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н. и др. О дозировании витамина D у детей и подростков. *Вопр соврем педиатр* 2015; 14: 1: 38–47. (Gromova O.A., Torshin I.Yu.,

- Zakharova I.N. et al. Dosage of Vitamin D in Children and Adolescents. *Vopr sovrem pediatri* 2015; 14: 1: 38–47 (in Russ.) DOI:10.15690/vsp.v14i1.1261
21. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D — смена парадигмы. М: ТОРУС ПРЕСС, 2015; 464. (Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D — paradigm shift. Moscow: TORUS PRESS, 2015; 464. (in Russ.))
 22. Мальцев С.В. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков. *Педиатрия* 2014; 93: 5: 32–38. (Maltsev S.V. Assessment of security with vitamin D of children and teenagers. *Pediatrya* 2014; 93: 5: 32–38. (in Russ.))
 23. Holick M.F. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 5: 95–105.
 24. Heaney R.P., Davies K.M., Chen T.C. et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 204–210.
 25. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 4: 1080–1086.
 26. Holick M.F., Biancuzzo R.M., Chen T.C. et al. Vitamin D² is as effective as vitamin D³ in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3: 677–681.
 27. Grant C.C., Kaur S., Waymouth F. et al. Reduced primary care respiratory infection visit following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2014; 104: 4: 396–404.
 28. Craig F., Munns C.F., Shaw N. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2: 394–415.
 29. Heaney R.P., Holick M.F. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 455–457.
 30. Camargo C.A., Ganmaa D., Sidbury R. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 4: 831–835.
 31. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–1930.
 32. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 4: 319–327.
 33. Лашкова Ю.С. Профилактика и лечение дефицита витамина D: современный взгляд на проблему. *Педиатрическая фармакология* 2015; 12: 1: 46–52. (Lashkova Yu.S. Prevention and treatment of vitamin D deficiency: current look at the issue. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2015; 12: 1: 46–52. (in Russ.))
 34. Hanson C., Armas L., Lyden E. et al. Vitamin D status and associations in newborn formula-fed infants during initial hospitalization. *J Am Diet Assoc* 2011; 111:12: 1836–1843.
 35. Gomez de Tejada Romero M.J., Sosa-Henriquez M., Del Pino Montes J. et al. Position document on there quirement sand optimum levels of vitamin D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011; 3: 1: 53–64.
 36. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 2: 73–78.
 37. Сайгитов Р.Т. Дифференцированный («сезонный») подход при профилактике недостаточности витамина D₃ у детей. *Вопр соврем педиатр* 2009; 8: 5: 70–79. (Saygıtov R.T. Differentiated («season») approach to the prophylaxis of vitamin D₃ insufficiency in children. *Vopr sovrem pediatri* 2009; 8: 5: 70–79. (in Russ.))
 38. Holick M., Garabedian F.M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: *Primer on the Metabolic Bone diseases and disorders of Mineral Metabolism*. M.J. Favus (ed.). Sixth edition. Washington, dc: American society for Bone and Mineral Research, 2006; 129–137.
 39. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. *Эффективная фармакотерапия* 2013; 38: 14–29. (Belaya Zh. E., Rozhinskaya L.Ya. Vitamin D in therapy of osteoporosis: his role in a combination with preparations for treatment of osteoporosis, extra skeletal effects. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2013; 38: 14–29. (in Russ.))
 40. Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C. et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1: 18–28.
 41. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. М: МИА, 2007; 480. (Gerasimov A.N. Medical statistics. Moscow: MIA, 2007; 480. (in Russ.))

Поступила 14.09.16.
Received on 2016.09.14

Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе

Е.И. Кондратьева¹, В.Д. Шерман¹, Е.Л. Амелина², А.Ю. Воронкова¹, С.А. Красовский^{1,2}, Н.Ю. Каширская¹, Н.В. Петрова¹, А.В. Черняк², Н.И. Капранов¹, В.С. Никонова¹, Л.А. Шабалова

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»;

²ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

The clinical and genetic characteristics and outcomes of meconium ileus in cystic fibrosis

E.I. Kondratyeva¹, V.D. Sherman¹, E.L. Amelina², A.Yu. Voronkova¹, S.A. Krasovsky^{1,2}, N.Yu. Kashirskaya¹, N.V. Petrova¹, A.V. Chernyak², N.I. Kapranov¹, V.S. Nikonova¹, L.A. Shabalova

¹Research Center for Medical Genetics, Moscow;

²Research Institute of Pulmonology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

Цель исследования — изучение распространенности мекониевого илеуса в российской популяции больных муковисцидозом, его клинико-генетической характеристики и исходов на основе анализа данных регистра Российской Федерации 2014 г. Изучали особенности заболевания 142 больных муковисцидозом, перенесших мекониевый илеус при рождении, из регистра Российской Федерации 2014 г., включающего данные 2131 пациента. Таким образом, доля больных муковисцидозом, перенесших мекониевый илеус при рождении, составила 6,6%. В группе детей первого года жизни диагноз мекониевого илеуса был поставлен 22,1 % больных, что отражает его реальную распространенность. В группе детей от 1 года до 7 лет указания на илеус в анамнезе имели 10,7% больных, в возрасте от 7 до 18 лет — 5,6 %, среди пациентов старше 18 лет — 1,5% пациентов. Возраст постановки диагноза «муковисцидоз» у больных с илеусом был в 5 раз меньше по сравнению с группой больных без илеуса: $0,76 \pm 2,01$ года против $3,72 \pm 6,16$ года, ($p < 0,0001$). Уровень хлоридов пота в группе с мекониевым илеусом был достоверно выше, а индекс массы тела ниже, чем в группе без илеуса. Электролитные нарушения, аспергиллез и цирроз печени чаще встречались у больных, перенесших мекониевый илеус. Гомозиготное состояние по мутации F508del (II класс) и «тяжелая» мутация I класса CFTR~~dele2~~ чаще регистрировались в группе с мекониевым илеусом. «Мягкие» мутации чаще встречались у пациентов без мекониевого илеуса. Выживаемость и возраст смерти были ниже у пациентов с мекониевым илеусом в анамнезе. Все новорожденные с мекониевым илеусом должны быть обследованы на муковисцидоз.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, мекониевый илеус, ген CFTR.

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Амелина Е.Л., Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Каширская Н.Ю. и др. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 77–81. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–77–81

The aim of this study was to investigate the prevalence of meconium ileus in a Russian population of patients with cystic fibrosis, its clinical and genetic characteristics and outcomes, by analyzing the data available in the 2014 registry of the Russian Federation. The investigators studied the characteristics of 142 cystic fibrosis patients who had experienced meconium ileus at birth from the 2014 registry of the Russian Federation that included data on 2131 patients; thus, the cystic fibrosis patients who had meconium ileus at birth was 6.6%. In the group of babies in first year of life, meconium ileus was diagnosed in 22.1% of the patients, which reflects its real prevalence. There was evidence of ileus in the history in 10.7% of the patients aged 1 year to 7 years, in 5.6% in those aged 7 to 18 years, and in 1.5% in those older than 18 years of age. The age at the diagnosis of cystic fibrosis in patients with ileus was 5 times less than in those without ileus: 0.76 ± 2.01 versus 3.72 ± 6.16 years; $p < 0.0001$. In the meconium ileus group, sweat chloride levels were significantly higher and body mass index values were lower than in the non-ileus group. Electrolyte disorders, aspergillosis, and liver cirrhosis were more common in the patients who had experienced meconium ileus. The homozygous condition for the F508del mutation (Class II) and severe CFTR~~dele2~~ mutation (Class I) were more frequently recorded in the meconium ileus group. Mild mutations were more frequently found in the non-meconium ileus group. Survival and age at death were lower in patients with a history of meconium ileus. All newborns with meconium ileus should be examined for cystic fibrosis.

Key words: children, cystic fibrosis, meconium ileus, CFTR gene.

For citation: Kondratyeva E.I., Sherman V.D., Amelina E.L., Voronkova A.Yu., Krasovsky S.A., Kashirskaya N.Yu. et al The clinical and genetic characteristics and outcomes of meconium ileus in cystic fibrosis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2016; 61: 6: 77–81 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–77–81

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Кондратьева Елена Ивановна — д.м.н., проф., зав. научно-клиническим отделом муковисцидоза Медико-генетического научного центра

Воронкова Анна Юрьевна — к.м.н., ст. научн. сотр. отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра

Шерман Виктория Давидовна — к.м.н., ст. научн. сотр. отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра

Никонова Виктория Сергеевна — к.м.н., ст. научн. сотр. отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра

Капранов Николай Иванович — д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра

Каширская Наталия Юрьевна — д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела ге-

нетической эпидемиологии Медико-генетического научного центра
Петрова Ника Валентиновна — д.б.н., проф., гл. научн. сотр. Медико-генетического научного центра

115478 Москва, ул. Москворечье, д.1

Амелина Елена Львовна — к.м.н., зав. лабораторией муковисцидоза НИИ пульмонологии.

105077 Москва, ул. 11-я Парковая, д.32

Черняк Александр Владимирович — к.м.н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования НИИ пульмонологии

Красовский Станислав Александрович — к.м.н., ст. научн. сотр. лаборатории муковисцидоза НИИ пульмонологии, ст. научн. сотр. научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра

Каширская Наталия Юрьевна — д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела ге-

Мекониевый илеус диагностируется у 15–20% новорожденных с муковисцидозом. Если в европейских странах пациенты с мекониевым илеусом подлежат обязательному обследованию на муковисцидоз, то в РФ данный подход не получил должного распространения, несмотря на методические рекомендации [1, 2]. С внедрением массового скрининга новорожденных с 2006 г. и созданием национального регистра РФ появилась возможность оценить распространенность мекониевого илеуса при рождении и его исходы [3]. Первоначально считалось, что нарушения функции хлорного канала при муковисцидозе в первую очередь сказываются на функции поджелудочной железы; теперь известно, что они также влияют на работу кишечника, определяя развитие мекониевого илеуса. Данное состояние в ряде случаев диагностируется при ультразвуковом исследовании плода внутриутробно и проявляется в первые сутки после рождения, требуя экстренных терапевтических или хирургических вмешательств. Исследование влияния перенесенного при рождении мекониевого илеуса на течение муковисцидоза продолжает вызывать интерес.

Целью исследования было изучение распространенности мекониевого илеуса в российской популяции больных муковисцидозом, его клинико-генетической характеристики и исходов на основе анализа данных регистра Российской Федерации 2014г.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены данные детей и взрослых, внесенные в национальный регистр 2014 г. Всего в регистр 2014 г. включены данные 2131 больного: 1847 пациентов из 30 регионов с центрами муковисцидоза и 284 пациента из 44 регионов России, в которых центры муковисцидоза отсутствуют или сведения из них представлены частично. В регистр 2014 г. включен 141 пациент, имевший указание на мекониевый илеус в анамнезе. Исследование носило ретроспективный характер. Возраст больных колебался от 1 мес до 65 лет. Средний возраст в 2014 г. составил $12,8 \pm 9,7$ года, медиана возраста – 10,2 года. Регистр включал 1509 детей до 18 лет (до 1 года – 78, от 1 года до 7 лет – 708, от 7 до 18 лет – 723) и 622 взрослых (от 18 до 25 лет – 338, от 25 до 32 лет – 216, старше 32 лет – 68).

Оценивались следующие данные: возраст установления диагноза, показатели хлоридов пота при проведении потового теста. Потовый тест, проведенный по классическому методу Гибсона–Кука, считался положительным при показателях > 60 ммоль/л, пограничным – 40–60 ммоль/л, отрицательным – при < 40 ммоль/л, показатели при проведении теста экспресс-методом (аппараты «Нанодакт» и «Макродакт») составили: > 80 , 60–80 и < 60 ммоль/л соответственно. Клинические данные представлены согласно требованиям Европейского регистра (European Cystic Fibrosis Society Patient Registry) [4].

Микробно-воспалительный процесс в бронхолегочной системе изучали на основе анализа частоты встречаемости *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* и нетуберкулезных микобактерий.

Анализ функции легких проведен в группе детей в возрасте от 6 до 18 лет ($n=817$) с учетом их способности провести указанное исследование (спирометрию). Анализировалось состояние функции легких по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁). Исследования проводились в соответствии с критериями Европейского регистра муковисцидоза. Во всех возрастных группах определяли микробный пейзаж дыхательного тракта и осложнения течения муковисцидоза (муковисцидоззависимый сахарный диабет, цирроз печени, назальные полипы, кровохарканье и легочные кровотечения, эпизоды пневмоторакса). Нутритивный статус больных муковисцидозом оценивался с помощью индекса массы тела (ИМТ) по Quetelet (масса (кг) / рост (м)²) [5].

При генетическом исследовании мутаций гена *CFTR* использовалась методика мультиплексной амплификации выявления инсерционно/делеционных мутаций, для регистрации точковых мутаций – метод аллель-специфичного лигирования с последующей амплификацией. Ряду больных проведено определение нуклеотидной последовательности методом прямого автоматического секвенирования на приборе фирмы Applied Biosystems согласно протоколу фирмы-производителя.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica v.10 (StatSoft, Inc., США). В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). При сравнении средних значений или медиан применялись t -критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни. Анализ выживаемости проводился с помощью кривой Каплана–Майера [6]. Для оценки различий выживаемости в группах использовали log-rank-тест. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Проведен клинико-лабораторный и генетический анализ у детей и взрослых, перенесших мекониевый илеус при рождении, по данным регистра РФ за 2014 г. Количество больных с мекониевым илеусом в регистре РФ в 2014 г. составило 141 (6,6% от общего количества больных муковисцидозом в регистре), в том числе 117 (5,49 %) получили оперативное лечение, 24 (1,13%) не были оперированы. Не было мекониевого илеуса у 1971 (92,5%) больного; отсутствовали точные данные у 19 (0,89%) пациентов. В регистре 2014 г. у больных муковисцидозом первого года жизни диагноз меко-

ниевое илеуса был поставлен 17 (22,1 %) из 60 детей. Среди 628 детей в возрасте от 1 года до 7 лет мекониевый илеус был у 75 (10,7 %), среди 680 больных в возрасте от 7 до 18 лет – у 40 (5,6%), среди 603 пациентов старше 18 лет – только у 9 (1,5%).

Анализ результатов клинических и лабораторных исследований был проведен поэтапно: в общей группе больных (дети и взрослые), в группе детей, а затем в разных возрастных группах. Возраст постановки диагноза у больных муковисцидозом (детей и взрослых) с мекониевым илеусом был в 5 раз меньше по сравнению с группой больных без мекониевого илеуса и $0,76 \pm 2,01$ года против $3,72 \pm 6,16$ года, $p < 0,0001$ (табл. 1). Уровень хлоридов пота при проведении потовой пробы в группе с мекониевым илеусом был достоверно выше, чем в группе без такового (см. табл. 1). ИМТ в общей группе был достоверно выше у больных без мекониевого илеуса. При этом функция легких (ОФВ₁) была лучше при мекониевом илеусе.

В группе больных без мекониевого илеуса были зарегистрированы 122 мутации в гене *CFTR*, а в группе с мекониевым илеусом – только 25 мутаций. В группе больных с мекониевым илеусом определялись следующие мутации: F508del – в 59% случаев, CFTRdele2,3 – в 9,4%, G542X – в 2,7%, W1282X – в 2,2%, 394delTT – в 1,8%, N1303K – в 1,3%, 3821delT – в 1,3%, 2143delT – в 0,9%, S1196X – в 0,9%. При этом 16 мутаций (2184insA, 1677delTA, R553X, 3849+10kbC>T, E92K, L1335P, L138ins, R1158X, 712-1G->T, R1066C, S466X-R1070Q, Dup ex 6b-10, 1898+2T->C, 583delC, W496X, R851X) встречались реже, чем в 0,45% случаев. Никаких различий не было обнаружено в частоте аллеля F508del между группой с мекониевым илеусом и без него. Однако гомозиготы по мутации F508del чаще регистрировались в детском возрасте при мекониевом илеусе: у 44 (39,3%)

из 112 больных против 352 (29,2%) из 1203 без мекониевого илеуса, $p=0,034$. Аналогичная ситуация была в общей группе больных (см. табл. 1). Обращает внимание высокая частота CFTRdele2,3 (так называемая «славянская» мутация, которая отнесена к «тяжелым») у больных детей с мекониевым илеусом – 10% против 5,69% у пациентов без мекониевого илеуса. Чаще у пациентов с мекониевым илеусом встречались мутации G542X (2,50% против 1,08%) и 3821delT (1,25% против 0,37%).

Все дети с мекониевым илеусом имели хроническую недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы и отличались меньшей частотой «мягких» мутаций, которые относятся к IV, V классам мутаций гена муковисцидоза и характеризуются нормальной или незначительно нарушенной функцией поджелудочной железы. У этих пациентов «мягкие» мутации регистрировались с частотой 4,44% против 23,85% в группе больных без мекониевого илеуса ($p=0,00192$). Однократно и с частотой реже чем 0,42% у пациентов с мекониевым илеусом встречались мутации 2184insA, 1677delTA, R553X, 3849+10kbC>T, E92K. В то же время данные мутации у пациентов без мекониевого илеуса наблюдались с частотой от 1,02 до 2,8%.

В детском возрасте в общей группе детей различия зарегистрированы в отношении среднего возраста больных и возраста постановки диагноза. Показатели потового теста были выше у детей с мекониевым илеусом (табл.2, как и в общей группе больных, см. табл. 1).

Проведена оценка клинического и микробиологического статуса пациентов в различных возрастных группах для выяснения различий, которые могут появляться с возрастом. Частота диагностики по неонатальному скринингу в группах до 7 лет не различалась и составляла около 35%. Дети, рожденные в 2014 г.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (дети и взрослые) с мекониевым илеусом (МИ) и без такового

Показатель	Группа больных без МИ (n= 1971)	Группа больных с МИ (n=141)	p-value
Средний возраст, годы	13,16±9,69	6,4±5,64	<0,0001
Возраст постановки диагноза, годы	3,72±6,16	0,76±2,01	<0,0001
Потовый тест 1, ммоль/л	100,88±23,86	106,94±20,58	0,0052
Потовый тест 2, ммоль/л	101,76± 22,51	112,24 ±21,16	0,0001
ИМТ	16,96±3,13	15,82±2,02	<0,0001
ОФВ ₁ , %	73,33±27,54	84,71±25,33	0,0103
«Мягкие» <i>CFTR</i> -мутации, %	23,3	4,4	0,00002
Гомозиготы по мутации F508 del, %	25,5	40,8	0,00673

Таблица 2. Общая характеристика детей (без взрослых) с мекониевым илеусом (МИ) и без такового

Показатель	Группа детей без МИ (n=1368)	Группа детей с МИ (n=132)	p-value
Средний возраст, годы	7,73±4,88	5,45±4,42	0,0000
Возраст постановки диагноза, годы	1,68±2,75	0,57±1,79	0,0000
Потовый тест, ммоль/л	103,69±21,49	112,12±20,23	0,0018

и после 7 лет существования неонатального скрининга (с 2007 по 2013 г., группа от 1 года до 7 лет жизни) не различались по основным показателям, кроме возраста постановки диагноза ($0,19 \pm 0,29$ года против $0,52 \pm 0,85$ года; $p = 0,0011$). В остальных группах отличия нарастали. В группе от 7 до 18 лет (в этот период не проводился неонатальный скрининг на муковисцидоз) отмечались различия в возрасте постановки диагноза ($1,47 \pm 3,06$ года против $2,89 \pm 3,42$ года; $p = 0,0101$), в массе тела ($28,8 \pm 9,8$ кг против $33,7 \pm 12,9$ кг; $p = 0,0203$) и длине тела ($134,4 \pm 17,8$ см против $140,9 \pm 17,5$ см; $p = 0,0269$).

Получены достоверные сведения, что пациенты с мекониевым илеусом склонны к формированию цирроза печени, аллергического бронхолегочного аспергиллеза, электролитных нарушений (синдром псевдо-Барттера). Электролитные нарушения отмечались у 11 (7,97%) из 138 больных с мекониевым илеусом против 66 (3,54%) из 1916 без мекониевого илеуса; $p = 0,0091$. Аллергический бронхолегочный аспергиллез был у 3 (2,16%) пациентов из 139 с мекониевым илеусом и у 26 (1,38%) из 1887 больных без мекониевого илеуса. В группе взрослых с мекониевым илеусом в анамнезе аллергический бронхолегочный аспергиллез был диагностирован у 1 (11,1%) против 3 (0,99%) из 302 взрослых без мекониевого илеуса. При этом в общей группе детей (с рождения до 18 лет) он диагностирован у 14 (1,05%) из 1332. В отношении микробных агентов дыхательного тракта различий в группах наблюдения не зарегистрировано.

Цирроз печени в общей группе больных с илеусом (дети и взрослые) был диагностирован у 7 (5%) пациентов в группе детей без мекониевого илеуса — у 42 (3,15%) из 994, а в группе у детей с мекониевым

илеусом — у 4 (3,05%) из 131. В группе взрослых пациентов с мекониевым илеусом ($n = 9$) у 3 (33,3%) больных был цирроз с портальной гипертензией. В группе взрослых без мекониевого илеуса ($n = 570$) он встречался у 29 (5,09%) больных с портальной гипертензией ($p = 0,0002$, критерий Манна–Уитни; данные приведены для пациентов, у которых в регистре имелась полная информация о циррозе и мекониевом илеусе). Таким образом, различия появлялись только у взрослых.

В группе больных с мекониевым илеусом в 2014 г. умерли 4 (2,84%) ребенка (средний возраст $1,44 \pm 1,59$ года); 137 больных (средний возраст $6,54 \pm 5,66$ года) живы (данные на 31 декабря 2014 г.). В группе без мекониевого илеуса умерли 34 (1,73%) пациента (средний возраст $16,83 \pm 9,69$ года), 1937 больных живы (средний возраст $13,09 \pm 9,69$ года). С помощью анализа выживаемости и log-rank-теста были выявлены достоверные различия в группах: выживаемость больных с мекониевым илеусом была достоверно ниже по сравнению с больными без мекониевого илеуса ($p = 0,0462$).

Обсуждение

Распространенность и состояние здоровья пациентов с мекониевым илеусом при муковисцидозе продолжает обсуждаться исследователями [7–15]. По данным Федерального реестра (2014), частота мекониевого илеуса у пациентов с муковисцидозом 6,6%. Распространенность мекониевого илеуса у детей в возрасте до 1 года составила 22,1%, а по данным анамнеза в группе взрослых — 1,5%. По данным других регистров (США, Италия, Германия), распространенность варьирует от 13 до 21% [9, 13].

Таблица 3. Клинические особенности пациентов разного возраста с муковисцидозом, перенесших мекониевый илеус (МИ)

Показатель	Группа больных без МИ	Группа больных с МИ	p-value
Общая группа (1971 больной без МИ, 141 — с МИ)			
Частота синдрома псевдо-Барттера, %	3,55	7,97	0,0091
Частота аллергического бронхолегочного аспергиллеза, %	1,38	2,16	0,0091
Группа от 1 года до 7 лет (628 больных без МИ, 75 — с МИ)			
Потовый тест, ммоль/л	$106,07 \pm 19,81$	$112,13 \pm 18,57$	$p = 0,0157$
Группа от 7 до 18 лет (680 больных без МИ, 40 — с МИ)			
Масса тела, кг	$33,7 \pm 12,9$	$28,8 \pm 9,8$	0,0203
Рост, см	$140,9 \pm 17,5$	$134,4 \pm 17,8$	$p = 0,0269$
Группа от 18 до 25 лет (323 больных без МИ, 9 — с МИ)			
Частота АБЛА, %	0,99	11,1	0,0083
Частота цирроза печени с портальной гипертензией, %	6,8	33,3	0,0033
Группа взрослых (603 больных без МИ, 9 — с МИ)			
Частота цирроза печени с портальной гипертензией, %	5,0	33,3	0,0002

Примечание. Приведены показатели, для которых получены достоверно значимые различия, p — критерий Манна–Уитни (U -критерий); данные приведены для пациентов, у которых в регистре имелась полная информация об изучаемых показателях. АБЛА — аллергический бронхолегочный аспергиллез.

Распространенность мекониевого илеуса в первый год жизни отражает реальную ситуацию [9]. Проведенное исследование показало позитивную роль неонатального скрининга в диагностике мекониевого илеуса в стране и сохранении состояния здоровья больных с муковисцидозом в первые годы жизни [7], что подтверждается и другими исследованиями [8–11]. С возрастом количество пациентов, перенесших мекониевый илеус в неонатальном периоде, уменьшается, что можно связать с отсутствием до 2006 г. неонатального скрининга, поздней диагностикой заболевания, гибелью детей от электролитных нарушений и других осложнений муковисцидоза. На это указывает возраст смерти пациентов с мекониевым илеусом – первые три года жизни. В более старшем возрасте причиной смерти может явиться в том числе цирроз печени.

По данным литературы, у детей, перенесших мекониевый илеус, отмечаются низкие показатели массы и длины тела [14]. По данным проведенного исследования, ИМТ у пациентов с мекониевым илеусом в анамнезе был ниже в общей группе детей и взрослых. В возрасте до 7 лет различий в росте и массе не наблюдались, однако в возрастной группе от 7 до 18 лет данные показатели были ниже у детей с илеусом в анамнезе.

Причиной смерти взрослых пациентов, вероятно, был цирроз печени или более агрессивное течение болезни, характерное для «тяжелых» генотипов.

Аналогичные сведения о состоянии печени у детей с мекониевым илеусом были представлены в исследовании [14]. Полученные данные о высокой частоте регистрации при мекониевом илеусе пациентов, гомозиготных по F508del мутации, и низкой частоте «мягких» мутаций согласуются с результатами ранее проведенных исследований. Мы обнаружили высокую частоту мутаций CFTR del 2, 3 и G542X, что находит подтверждение в литературе [9].

Заключение

Таким образом, пациенты, перенесшие мекониевый илеус при рождении, продолжают оставаться сложной категорией больных, несмотря на разработанную и успешную терапию муковисцидоза при ранней диагностике заболевания по неонатальному скринингу и повышении осведомленности врачей. Выявленные особенности диктуют необходимость продолжать информировать врачей о высоком риске муковисцидоза при мекониевом илеусе, необходимости более тщательного контроля электролитного баланса у данной категории больных, проведения мероприятий по профилактике снижения нутритивного статуса, ранней диагностике цирроза печени и аллергического бронхолегочного аспергиллеза. Требуются дальнейшие углубленные и расширенные пролонгированные наблюдения за этой категорией больных.

Конфликт интересов не представлен.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз (Современные достижения и актуальные проблемы). Методические рекомендации. М, 2011; 94. (Kapranov N., Kashirskaya N. Cystic fibrosis (Modern achievements and actual problems). Guidelines M, 2011; 94. (in Russ.))
- Капранов Н., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М: Медпрактика-М, 2014; 672. (Kapranov N.I., Kashirskaya N. Cystic fibrosis. M: Medpraktika-M, 2014; 672. (in Russ.))
- Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год. М: ИД «МЕДПРАКТИКА – М» 2015, 64. (Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2014.. M: ID «MEDPRAKTIKA – M» 2015, 64. (in Russ.))
- <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro>(дата обращения: 09.05.2016)
- Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cyst Fibros 2002; 1: 2: 51–75.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. 4-е изд. М: Практика, 1999; 459. (Glants S. Biomedical Statistics. 4 edition. M: Praktika, 1999; 459. (in Russ.))
- Evans A.K., Fitzgerald D.A., McKay K.O. The impact of meconium ileus on the clinical course of children with cystic fibrosis. Eur Respir J 2001; 18: 784–789.
- Munck A., Gerardin M., Alberti C. et al. Clinical outcome of cystic fibrosis presenting with or without meconium ileus: a matched cohort study. J Pediatr Surg 2006; 41: 1556–1560.
- Kelly T., Buxbaum J. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. Review. Digestive Dis Sci 2015; 60: 7: 1903–1913.
- Sherman V., Kashirskaya N., Kapranov N. et al. The significance of a neonatal screening program in the early diagnosis of cystic fibrosis. J Cystic Fibrosis 2015; 14: S22.
- Li Z., Lai H.J., Kosorok M.R. et al. Longitudinal pulmonary status of cystic fibrosis children with meconium ileus. Pediatr Pulmonol 2004; 38: 277–284.
- Lai H.C., Kosorok M.R., Laxova A. et al. Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus: a comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening. Pediatrics 2000; 105: 53–61.
- Efrati O., Nir J., Fraser D. et al. Meconium Ileus in Patients With Cystic Fibrosis Is Not a Risk Factor for Clinical Deterioration and Survival: The Israeli Multicenter Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50: 2: 173–178.
- Zybert K., Mierzejewska E., Sands D. Clinical status and somatic development of patients with or without meconium ileus diagnosed through neonatal screening for cystic fibrosis. Dev Period Med 2015; 19: 1: 41–49.

Поступила 17.10.16

Received on 2016.10.17

Лабораторные маркеры поражения миокарда при сердечно-сосудистой патологии у детей

Э.А. Юрьева, Е.С. Воздвиженская, Е.Г. Алимина, И.В. Леонтьева

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

Laboratory markers for myocardial injury in children with cardiomyopathies

E.A. Yuryeva, E.S. Vozdvizhenskaya, E.G. Alimina, I.V. Leontyeva

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

Обследованы 145 детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями (кардиомиопатией, артериальной гипертензией) по 12 биохимическим показателям. Установлено сходство и различие изменений этих показателей в зависимости от конкретного заболевания. Для кардиомиопатий было характерно повышение в крови уровня натрийуретических пептидов (ANP, BNP, CNP), миокардиальной крeатинкиназы (у всех пациентов) и повышение уровня альдостерона (у 2/3). При гипертрофической кардиомиопатии установлено повышение в крови уровня оксида азота и фактора некроза опухоли- α , наиболее высокая активность крeатинкиназы. При дилатационной кардиомиопатии оказалось характерным повышение содержания эндотелина и ANP и умеренное повышение активности крeатинкиназы. У детей с рестрикционной кардиомиопатией часто было отмечено умеренное повышение концентрации эндотелина.

Ключевые слова: дети, кардиомиопатии, маркеры поражения миокарда, натрийуретические пептиды, миокардиальная крeатинкиназа, оксид азота, фактор некроза опухоли- α .

Для цитирования: Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Алимина Е.Г., Леонтьева И.В. Лабораторные маркеры поражения миокарда при сердечно-сосудистой патологии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 82–88. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–82–88

Twelve biochemical parameters were measured to examine 145 children with cardiovascular diseases (cardiomyopathy, hypertension). Changes in these parameters were ascertained to be similar and different in relation to the specific disease. Cardiomyopathies were characterized by the elevated blood levels of natriuretic peptides (ANP, BNP, and CNP), myocardial creatine kinase (in all the patients), and aldosterone (in two thirds). In hypertrophic cardiomyopathy, there were increases in the blood levels of nitric oxide and tumor necrosis factor- α , as well as the highest activity of creatine kinase. Dilated cardiomyopathy was characterized by rises in endothelin and ANP and a moderate elevation of creatine kinase. Children with restrictive cardiomyopathy were often noted to have a moderate increase in endothelin.

Key words: children; cardiomyopathies; markers for myocardial injury; natriuretic peptides; myocardial creatine kinase; nitric oxide; tumor necrosis factor- α .

For citation: Yuryeva E.A., Vozdvizhenskaya E.S., Alimina E.G., Leontyeva I.V. Laboratory Markers For Myocardial Injury In Children With Cardiomyopathies. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 6: 82–88 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–82–88

К настоящему времени установлено, что у детей с наследственной и врожденной сердечно-сосудистой патологией почти постоянно присутствует тканевая и/или гемическая гипоксия, характеризующаяся снижением парциального содержания кислорода в крови, нарушением окислительно-восстановительных процессов в митохондриях — основных поставщиках энергии в клетках,

накоплением продуктов перекисных процессов. К последним относятся активные формы кислорода, перекиси липидов и их производные — липидные медиаторы воспаления, продукты анаэробного гликолиза — лактат/пируват. Указанные нарушения сочетаются с расстройством клеточного гомеостаза кальция с риском усиления клеточного апоптоза [1, 2]. Активация перекисных процессов обуславливает повышенный синтез и «удержание» в циркуляции гомоцистеина — фактора высокого риска повреждения эндотелия сосудов, а также повышенный синтез мочевой кислоты, которая при высоком уровне в крови (выше 0,25 ммоль/л) становится прооксидантным фактором, в отличие от ее физиологического антиоксидантного действия в норме. В числе многих перечисленные факторы создают высокий риск хронического повреждения сосудов миокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях у детей.

Целью работы явилось определение частоты, степени отклонения от нормы и диагностической значимости лабораторных показателей (маркеров) про-

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл. научн. сотр. научно-исследовательской лаборатории общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Воздвиженская Екатерина Сергеевна — к.б.н., ст.н.сотр. научно-исследовательской лаборатории общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Алимина Елена Геннадьевна — научн. сотр. отдела патологии сердечно-сосудистой системы Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл.н.с. отдела патологии сердечно-сосудистой системы, Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

грессирования поражения миокарда при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 145 детей с различной сердечно-сосудистой патологией, в том числе 75 детей с гипертрофической кардиомиопатией, 45 детей — с дилатационной кардиомиопатией, 15 детей с рестрикционной кардиомиопатией и 10 детей с артериальной гипертензией. Возраст детей был от 7 до 18 лет. У детей с кардиомиопатиями диагностирован I–III класс функциональной хронической сердечно-сосудистой недостаточности [3].

Иммуноферментными методами в крови определялись следующие показатели: N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида (BNP; Biomedica), N-терминальный фрагмент предсердного натрийуретического пропептида (ANP; Biomedica), N-терминальный фрагмент эндотелиального натрийуретического пропептида (CNP; Biomedica), эндотелин (Biomedica), миокардиальная креатинкиназа (КК МВ; Monobind Inc., США), ангиотензинпревращающий фермент (BÜHLMANN), активность ренина (Diagnostics Biochem Canada Inc.), ангиотензин II (RayBiotech, Inc.), альдостерон (Diagnostics Biochem Canada Inc.), фактор некроза опухоли- α общий (ФНО; Bender MedSystems), оксид азота (NO; R&D Systems), а также лептин (Diagnostics Biochem Canada Inc.). Определялась частота встречаемости повышения каждого показателя в отдельных группах.

Результаты и обсуждение

Все изучаемые показатели, отражающие состояние сердечно-сосудистой системы, можно условно разделить на две основные группы: вазодилататорные и вазоконстрикторные. К первой группе относятся три натрийуретических пептида и оксид азота, ко второй группе — компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ангиотензинпревращающий фермент и эндотелин. Натрийуретические пептиды действуют на ионные транспортеры в клетках дистальных извитых канальцев, а их синтез происходит: а) в гипоталамической области головного мозга (наиболее древние агенты — BNP и CNP), б) в желудочках сердца (CNP), в) в предсердии, малом круге кровообращения (ANP) — наиболее филогенетически поздний регуляторный пептид. Все натрийуретические пептиды обуславливают в почках активную секрецию натрия в первичную мочу против градиента концентрации при затрате ионными помпами энергии АТФ [4, 5]. В таблице показано, что два натрийуретических пептида — ANP и CNP при всех формах сердечно-сосудистых заболеваний циркулируют в крови в значительно повышенных количествах во всех группах наблюдавшихся детей независимо от формы патологии ($q = 0,77 - 1,0$).

Наибольшее превышение содержания ANP в крови (примерно в 2 раза выше, чем в других группах) отмечено при дилатационной кардиомиопатии, что свидетельствует о большом напряжении синтеза этого пептида в легочном круге кровообращения и в предсердии. Одновременное повышение содержания BNP в циркуляции у детей этой группы встречалось нечасто ($q=0,28$). Активация синтеза эндотелиального натрийуретического пептида — CNP отмечена во всех группах ($q=0,96$), но более интенсивной была в группе детей с дилатационной кардиомиопатией.

Резкое повышение уровня BNP выявлялось больше, чем у половины детей с гипертрофической кардиомиопатией ($q=0,56$), в отличие от дилатационной кардиомиопатии ($q=0,28$), однако уровень ANP в группе детей с гипертрофической кардиомиопатией был значительно ниже, чем при дилатационной кардиомиопатии (см. таблицу). Повышение уровня ANP и CNP наблюдалось практически у всех больных независимо от пола, возраста и тяжести сердечно-сосудистой недостаточности, хотя при II классе хронической сердечной недостаточности показатели натрийуретических пептидов были выше и чаще выявлялось повышение содержания мозгового BNP.

При рестрикционной кардиомиопатии у детей выявлено повышение содержания в крови ANP ($q=1$) и CNP ($q=1$), хотя и менее выраженное, чем при гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии. В то же время у детей этой группы содержание BNP было высоким почти в половине случаев ($q=0,45$), и также, как в других группах, повышение уровня BNP в крови было более характерным для 2-го функционального класса хронической сердечной недостаточности.

У всех детей с артериальной гипертензией было повышено содержание в крови CNP ($q=1$), у большинства — повышено содержание ANP ($q=0,68$), причем величина повышения содержания ANP была ниже, чем при гипертрофической и рестрикционной кардиомиопатии. Повышение уровня BNP при рестрикционной кардиомиопатии было значительным более чем у половины детей ($q=0,57$) и, как при других кардиомиопатиях, характеризовало более выраженное нарушение сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, установлено, что у детей с кардиомиопатиями повышение уровня мозгового натрийуретического пептида в диапазоне от 399 до 1680 фмоль/л было зафиксировано более чем в 50% случаев и отмечалось у больных с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности III функционального класса. При анализе взаимосвязи уровня BNP и эхокардиографических показателей выявлена прямая корреляция с размером полости левого желудочка (для детей с дилатационной кардиомиопатией), степенью гипертрофии миокарда (для детей с гипертрофической кардиомиопатией) и отрицательная корреляция с нарушением систоли-

ческой функции миокарда. Повышение уровня ANP более 1,45 нмоль/л отмечено в 80–100% случаев, его значение колебалось в широком диапазоне — от 1,45 до 197 нмоль/л. Установлена связь между уровнем ANP, степенью структурных нарушений миокарда и выраженностью симптомов хронической сердечной недостаточности. Уровень ANP оказался наиболее специфичным маркером ремоделирования миокарда и определялся в группах детей как с I, так и с II функциональным классом хронической сердечной недостаточности. Значение ANP от 1,5 до 5 нмоль/л отмечено в 80–90% случаев, от 5 до 10 ед. — в 14,5% случаев. Даже умеренное расширение полости левого желудочка или 1-й степень гипертрофии миокарда сопровождалось повышением уровня ANP. При выраженном ремоделировании сердечной мышцы значение ANP превышало 10 нмоль/л (у 12,5% обследованных детей).

Подтверждены данные литературы о том, что мозговой натрийуретический пептид — BNP является важным маркером в диагностике хронической сердечной недостаточности. Показано, что взаимосвязь

между BNP, стадией хронической сердечной недостаточности и эхо-кардиографическими изменениями позволяет объективно оценить функциональный класс сердечной недостаточности и прогноз заболевания у детей с кардиомиопатиями. В результате обследования повышение уровня BNP в диапазоне от 7,6 до 1680 фмоль/л было зафиксировано в 57% случаев и отмечалось у детей с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности II функционального класса. При анализе взаимосвязи уровня BNP и эхокардиографических показателей выявлена прямая корреляция с размером полости левого желудочка (для детей с дилатационной кардиомиопатией), степенью гипертрофии миокарда (для детей с гипертрофической кардиомиопатией) и отрицательная корреляция с нарушением систолической функции миокарда.

Повышение содержания различных натрийуретических пептидов при патологии сердечно-сосудистой системы является свидетельством наличия сходства в патогенезе изучаемых заболеваний, которое, по мнению авторов [4, 5], состоит в преимуще-

Таблица. Биохимические показатели крови у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Показатель (норма)	ГКМП (n=75)	ДКМП (n=45)	РКМП (n=15)	АГ (n=10)
BNP, фмоль/мл, (до 70 пг/мл)	876±80 ^{1,3,4,5} q = 0,56	616±60 ^{1,2} q = 0,28	610±70 ^{1,2} q = 0,45	500±100 ^{1,2} q = 0,57
ANP, нмоль/л (до 1 нмоль/л)	6,6±1 ^{1,2,3,4,5} q = 0,89	14,6±2 ^{1,2,4,5} q = 0,8	3±0,2 ^{1,2,3,5} q = 0,9	8±2 ^{1,2,3,4} q = 0,67
CNP, пмоль/л (2–3 нмоль/л)	11,7±2 ^{1,3,5} q = 1	12,8±1 ^{1,4,5} q = 0,96	9,35±0,3 ^{1,3,5} q = 1	5,2±1 ^{1,2,3,4} q = 1
Эндотелин, фмоль/мл (0,26–0,6 фмоль/мл)	4,6±0,6 ^{1,3} q = 0,46	18±2 ^{1,2,4,5} q = 0,84	5,2±1 ^{1,3} q = 0,78	4,5±1 ^{1,3} q = 0,2
КК МВ, нг/мл (2–5 нг/мл)	37±6 ^{1,3,4,5} q = 0,96	77±8 ^{1,2,4,5} q = 1	22±5 ^{1,3} q = 1	15±2 ^{1,3} q = 1
АПФ, ед. ACE (30–112 ед. ACE)	151±11 ^{1,4} q = 0,12	147±10 ^{1,4} q = 0,14	130±5 ^{1,2,3,5} q = 0,6	150±10 ¹ q = 0,2
Активность Ренина, нг/мл/ч (0,6–4,5 нг/мл/ч)	16±2 ^{1,3,4,5} q = 0,12	11,1±1 ^{1,5} q = 0,34	13±2 ^{1,5} q = 0,06	1±0,1 ^{2,3,4,5} q = 1
Ангиотензин II, пг/мл (40–410 пг/мл)	373±40 ⁵ q = 0,56	296±30 ⁵ q = 0,61	417±30 ^{1,5} q = 0,59	1000±100 ^{1,2,3,4} q = 0,17
Альдостерон, пг/мл (25–315 пг/мл)	700±60 ^{1,4} q = 0,66	679±50 ^{1,4,5} q = 0,61	389±50 ^{1,2,3,5} q = 0,59	881±80 ^{1,2,3,4} q = 0,2
ФНО-α, пмоль/л (0)	62±6 ¹ q = 0,47	48±6 ¹ q = 0,26	50±4 ¹ q = 0,34	70±6 ^{1,3,4} q = 1
Оксид азота (NO), мкмоль/л (11±2 мкмоль/л)	212±70 ^{1,3,4,5} q = 0,67	20±2 ¹ q = 0,16	72±15 ^{1,2,3,5} q = 0,29	17,5±2 ^{1,2,4} q = 1
Лептин, нг/мл (2–31 нг/мл)	—	—	—	100±10 q = 0,4

Примечание. ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; РКМП — рестрикционная кардиомиопатия; АГ — артериальная гипертензия; BNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида; ANP — N-терминальный фрагмент предсердного натрийуретического пропептида; CNP — N-терминальный фрагмент эндотелиального натрийуретического пропептида; КК МВ — креатинкиназа миокардиальная; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа.

q — частота в группе; p<0,05: 1 — по сравнению с нормой; 2 — по сравнению с ГКМП; 3 — по сравнению с ДКМП; 4 — по сравнению с РКМП; 5 — по сравнению с АГ.

ственным нарушением именно сосудистого компонента сердечно-сосудистой системы как проксимального (сердце и артерии эластического типа), так и дистального (артериолы мышечного типа) отделов артериального русла. В норме функционирование этих отделов происходит синергично при главенствующей роли проксимального отдела (сердце), а при патологии согласованность нарушается [4, 5]. В регуляции кровотока доминирует дистальный отдел артериального русла. При этом основой является реакция эндотелийзависимой вазодилатации, действия оксида азота (вазодилататор) и эндотелина (вазоконстриктор), которые определяют функцию системы кровообращения в обеспечении жизни организма путем реализации функциональных реакций (гомеостаз, трофика, эндоекология, адаптация и другие).

Нарушение биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации проявляется снижением вазодилататора — оксида азота, усилением синтеза вазоконстриктора — эндотелина и, чаще всего, инактивацией оксида азота активными формами кислорода с образованием нитрозила и снижением биодоступности оксида азота для гладкомышечных клеток. Активатором синтеза оксида азота и вазодилатации является ацетилхолин — медиатор парасимпатических синапсов, а медиатором симпатических синапсов вегетативной нервной системы служит норадреналин, который активирует спастическое действие эндотелина, блокируя на время биологическую реакцию эндотелийзависимой вазодилатации. Эти реакции вегетативной нервной системы в дистальном отделе артериального русла лежат в основе регуляции микроциркуляции [4]. Нарушение микроциркуляции в дистальных отделах артериального русла обуславливает выраженную патологию метаболизма, гибель клеток и формирование локального очага воспаления [1, 6, 7].

Содержание оксида азота в циркуляции детей с гипертрофической кардиомиопатией было резко повышено (более чем в 10 раз по сравнению с нормой) у большинства детей ($q=0,67$) в отличие от других групп детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что, по-видимому, является результатом сохраняющейся компенсации эндотелийзависимой вазодилатации при гипертрофической кардиомиопатии. Умеренное повышение уровня оксида азота в крови отмечалось также у детей с рестрикционной кардиомиопатией, но только менее, чем у 1/3 больных ($q=0,29$). Установлено слабое повышение уровня оксида азота при дилатационной кардиомиопатии ($q=0,46$) и у детей с артериальной гипертензией ($q=1$). Возможно, отсутствие реакции оксида азота при сердечно-сосудистых заболеваниях является следствием значительной устойчивости и выраженности гипоксии с накоплением активных форм кислорода, ингибирующим синтез и биодоступность оксида азота.

Среди «вазоконстрикторных» факторов, исследованных у наблюдавшихся нами детей, отмечено значи-

тельное повышение (в 10–36 раз) уровня эндотелина в крови во всех группах, хотя наибольшая его величина выявлялась при дилатационной кардиомиопатии. Частота этого феномена у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями была различной: чаще этот фактор выявлялся у детей с дилатационной ($q=0,84$) и рестрикционной кардиомиопатией ($q=0,78$), у детей с гипертрофической кардиомиопатией повышение уровня эндотелина в крови отмечалось почти в половине случаев ($q=0,46$) и реже — при артериальной гипертензии ($q=0,2$). Наиболее резкое повышение уровня эндотелина в крови было характерно для детей с дилатационной кардиомиопатией, что, возможно, патогенетически оправдано. При сопоставлении повышенных количеств эндотелина и оксида азота обнаружено, что у детей с гипертрофической кардиомиопатией выявлялось среднее увеличение уровня эндотелина при резком (в 20 раз) повышении содержания вазодилатационного оксида азота в отличие от остальных групп. Для дилатационной кардиомиопатии характерно резкое повышение уровня эндотелина, сочетающееся с умеренным повышением количества оксида азота (в 1,8 раза) и значительным и частым ($q=0,8$) повышением уровня ANP (в 14 раз).

К группе вазоконстрикторов, изучаемых у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями относятся также компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Активность ренина в крови детей с кардиомиопатиями повышалась в 3–4 раза, но только у отдельных детей с гипертрофической и рестрикционной кардиомиопатией в отличие от дилатационной кардиомиопатии, при которой повышение активности ренина наблюдалось у 1/3 обследованных. Ни у одного ребенка с компенсированной артериальной гипертензией не отмечено повышения активности ренина в крови. Примечательно, что при всех наблюдаемых сердечно-сосудистых заболеваниях у детей отмечено незначительное (10–20%) повышение уровня ангиотензинпревращающего фермента и только в отдельных случаях ($q=0,06$), при том что уровень ангиотензина II был незначительно повышен при рестрикционной кардиомиопатии ($q=0,71$). Уровень ангиотензина II у большинства детей с кардиомиопатиями ($q=0,56–0,71$) превышал 300 пм/мл. Однако почти у всех детей с компенсированной артериальной гипертензией уровень ангиотензина II не был повышен ($q=0,9$), кроме одного ребенка, у которого повышение уровня ангиотензина II сочеталось с умеренным повышением уровня BNP и значительным (в 5,7 раза) повышением уровня ANP. Уровень альдостерона и ангиотензинпревращающего фермента у этого ребенка не повышался. Однако во всех группах детей с кардиомиопатиями содержание альдостерона в крови было значительно повышено. Наиболее высокие его значения были при гипертрофической, дилатационной и рестрикционной кардиомиопатии ($q=0,66, 0,61$, и $0,59$ со-

ответственно). Возможны два варианта причин повышения данного минералокортикоида, секретируемого в корковом слое надпочечников и действующего преимущественно в дистальных канальцах почки: первичный (идиопатический) и вторичный — вслед за повышением содержания в крови натрийуретических пептидов. Вторичный характер повышения в крови уровня альдостерона, по-видимому, имеет место при гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии при значительном повышении уровня всех трех натрийуретических пептидов почти у всех детей этих групп. При рестрикционной кардиомиопатии повышение уровня натрийуретических пептидов в крови было умеренным, хотя также у большинства детей ($q=0,59$, см. таблицу). Возможно, при дилатационной кардиомиопатии повышение активности ренина в крови у 1/3 детей также имеет вторичное происхождение. Повышение уровня ангиотензина II у большинства детей с рестрикционной кардиомиопатией при нормальной активности ренина практически у всех детей, возможно связано с нарушением деградации ангиотензина II и задержкой его в циркуляции.

Система гуморальных медиаторов РААС регулирует во внеклеточной жидкости (в паракринных сообществах) состав электролитов, объем межклеточной среды (особенно в почках). Филогенетически более ранний гуморальный медиатор — альдостерон обеспечивает сохранение постоянного пула межклеточной среды. Активируя в дистальных канальцах нефрона реабсорбцию натрия, альдостерон предотвращает экскрецию из первичной мочи 7 молекул воды, которые формируют гидратную оболочку натрия, не допуская уменьшения жидкости во внеклеточной среде. Формально действие альдостерона и филогенетически более поздних натрийуретических пептидов можно расценивать как функциональный антагонизм [4]. На самом деле филогенетически альдостерон, вазопрессин (антидиуретический гормон) и натрийуретические пептиды — функциональные синергисты: действуя разнонаправленно, они реализуют биологическую функцию гомеостаза во внеклеточной среде [4].

Если альдостерон призван не допускать уменьшения единого пула внеклеточной среды, то натрийуретические пептиды функционально предотвращают увеличение единого пула внеклеточной среды [4]. Таким образом, филогенетически в регуляции объема внеклеточной среды задействованы антидиуретический гормон (вазопрессин, собирательные трубки почек), альдостерон, мозговой, желудочковый натрийуретические пептиды (древняя гуморальная регуляция внеклеточной среды) и предсердный натрийуретический пептид [5, 8].

Следующей группой показателей явились компоненты, имеющие прямое отношение к мышечным тканям сердечно-сосудистой системы: активность

миокардиальной креатинфосфокиназы и содержание в крови фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Креатинкиназа участвует в метаболизме аргинина, обеспечивая фосфорилирование креатина, который в дальнейшем легко освобождает макроэргический фосфор, участвующий в энергетическом обмене в мышцах. Именно в результате обмена аргинина образуется ивазодилаторный фактор — оксид азота, что возможно взаимосвязано. Активность миокардиальной креатинфосфокиназы была повышена у всех обследованных детей во всех группах ($q=1$), однако наиболее высокая активность фермента наблюдалась у детей с дилатационной ($77,0 \pm 20$ нг/мл) и с гипертрофической кардиомиопатией ($37,0 \pm 6,0$ нг/мл), в то время как при рестрикционной кардиомиопатии и при артериальной гипертензии активность креатинфосфокиназы составляла $22,0 \pm 5,0$ и $15,0 \pm 2,0$ нг/мл соответственно (см. таблицу). Миокардиальная креатинфосфокиназа является преобладающим изоферментом креатинкиназы в миокарде, одним из важнейших миокардиальных маркеров (несмотря на то что не является строго кардиоспецифичным) с хорошо установленной диагностической ценностью. Этот изофермент отражает повреждение или регенерацию мышечной ткани, особенно при инфаркте.

ФНО- α — внеклеточный многофункциональный провоспалительный цитокин, участвует в липидном обмене (повышает образование лейкотриенов, интерлейкинов), в свертывающей системе, повышает адгезию и накопление лимфоцитов в субэндотелиальном пространстве, способствует синтезу металлопротеиназ в гладких мышцах, обеспечивает устойчивость (резистентность) к инсульту. Проведенный анализ показал, что с увеличением стадии хронической сердечной недостаточности отмечается увеличение уровня ФНО- α . В группе обследованных детей концентрация ФНО- α колебалась от 0 до 138 пкмоль/мл. В 17% случаев (8 детей) ФНО- α не определялся, что соответствовало нормативным критериям для данного диагностического набора. У детей с I функциональным классом хронической сердечной недостаточности (8% от обследованных детей) уровень ФНО- α не превышал 40 пкмоль/мл. У детей со II функциональным классом концентрация ФНО- α находилась в пределах 40–70 пкмоль/мл в 48% случаев и превышала 70 пкмоль/мл у 25% больных. Наиболее высокие показатели концентрации ФНО- α в крови отмечены при артериальной гипертензии у всех детей ($q=1$), а также при гипертрофической кардиомиопатии ($q=0,47$). Менее высокие величины концентрации выявлены при дилатационной и рестрикционной кардиомиопатии и только у 1/3 детей. Установлена взаимосвязь между уровнем ФНО- α и нарушением систолической функции миокарда. Показатели фракции выброса левого желудочка были достоверно ниже при концентрации ФНО- α выше 70 пкмоль/мл, что свидетельствует о значении

определения этого цитокина как маркера повреждения миокарда наряду с другими маркерами, которые могут использоваться в объективной оценке класса сердечной недостаточности и прогноза заболевания у детей с кардиомиопатиями.

Заключение

Вазодилататоры, эндотелийзависимые факторы: натрийуретические пептиды, оксид азота. При всех наблюдавшихся нами сердечно-сосудистых заболеваниях у детей отмечено повышение в крови уровня натрийуретических пептидов. Уровень BNP — наиболее древнего натрийуретического пептида повышался при более выраженной сердечной недостаточности, главным образом, при дисфункции левого желудочка ($q=0,45-0,7$), уровень ANP — более позднего натрийуретического пептида (также, как и BNP, усиливает диурез, натрийурез и оказывает гипотензивное действие) был повышен у всех детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями ($q=0,95-1,0$), но наиболее резкое увеличение его концентрации наблюдалось при дилатационной кардиомиопатии (в 15 раз по сравнению с нормой, при других сердечно-сосудистых заболеваниях — от 3 до 8 раз). Уровень CNP — второго древнего натрийуретического пептида (секретируемый в отличие от других натрийуретических пептидов в основном в мозгу, сосудистом эндотелии и почках) также оказался повышенным (в 2–4 раза) у всех наблюдавшихся детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Предсердный натрийуретический пептид является наиболее чувствительным маркером ремоделирования миокарда, позволяя диагностировать не только выраженные, но и ранние стадии хронической сердечной недостаточности. Значительное повышение этого показателя сопряжено с комбинированной дилатацией полостей и/или выраженной гипертрофией миокарда. Мозговой натрийуретический пептид является важным маркером в диагностике хронической сердечной недостаточности. Взаимосвязь между уровнем BNP, стадией хронической сердечной недостаточности и эхокардиографическими изменениями позволяет объективно оценить функциональный класс сердечной недостаточности и прогноз заболевания у детей с кардиомиопатиями.

Установлено, что уровень оксида азота — эндотелийзависимого вазодилататора, стимулируемого ацетилхолином и подавляемого активными формами кислорода, резко повышается в крови практически у всех детей ($q=0,95$) при гипертрофической кардиомиопатии в отличие от дилатационной и рестрикционной кардиомиопатии.

Вазоконстрикторные факторы: эндотелин, ренин, ангиотензин II, альдостерон и ангиотензинпревращающий фермент. Повышение в крови уровня эндотелийзависимого вазоконстриктора — эндотелина отмечено при всех сердечно-сосудистых заболеваниях у наблюдавшихся детей, но наиболее значитель-

ным оно было при дилатационной кардиомиопатии ($18,0 \pm 2,0$ фмоль/мл, при норме до 0,6 фмоль/мл; $q=0,84$), тогда как при других сердечно-сосудистых заболеваниях (чаще при рестрикционной кардиомиопатии, $q=0,78$) содержание эндотелина в крови составляло 4–5 фмоль/мл.

Содержание в крови ангиотензинпревращающего фермента было повышено достаточно редко ($q=0,06-0,14$) и только на 25–30% во всех группах наблюдавшихся детей, что подтверждает идею о снижении деградации ангиотензина II.

Ренин является специфичным ферментом. Он синтезируется в юктагломерулярном аппарате почек, стимулирует образование ангиотензина I (из ангиотензиногена крови), обуславливающего сужение сосудов и повышающего артериальное давление. Последующее образование ангиотензина II (с помощью фермента карбоксикапепсина) ведет к еще большей артериальной гипертензии и стимулированию синтеза альдостерона. В норме продолжительность существования в крови обоих ангиотензинов в кровеносном русле невелика, в отличие от ренина. Повышенная активность ренина в крови у детей с гипертрофической и рестрикционной кардиомиопатией отмечалась редко ($q=0,06-0,12$) и только в 3–4 раза. Чаще повышение активности ренина наблюдалось при дилатационной кардиомиопатии ($q=0,34$) у детей со II функциональным классом сердечной недостаточности.

Содержание ангиотензина II было незначительно повышено при рестрикционной кардиомиопатии — в 1,5–2 раза ($q=0,56-0,61$) и в 5 раз у некоторых детей с артериальной гипертензией ($q=0,17$).

Альдостерон — минералокортикоид, синтезируемый в корковом слое надпочечников, сохраняет натрий и выводит калий с мочой. Количество альдостерона повышалось в 1,5–2 раза у большинства детей с кардиомиопатиями ($q=0,59-0,66$), реже — у больных артериальной гипертензией ($q=0,2$).

Наиболее значительные изменения изученных показателей отмечались у детей со II функциональным классом сердечной недостаточности.

Гладкомышечные компоненты: миокардиальная креатинкиназа и ФНО- α .

Повышенная активность креатинкиназы выявлялась у всех детей во всех группах ($q=1$). Активность была наибольшей у детей с дилатационной кардиомиопатией при незначительном повышении уровня оксида азота. При гипертрофической кардиомиопатии менее высокая активность этого изофермента сочеталась с резким повышением в крови содержания оксида азота.

Уровень ФНО- α чаще был повышен в крови при артериальной гипертензии ($q=1$), а также при кардиомиопатиях ($q=0,26-0,47$). Этот цитокин является важным критерием диагностики хронической сердечной недостаточности. Его уровень корре-

лирует с функциональным классом хронической сердечной недостаточности и обратно пропорционален степени систолической дисфункции миокарда.

При анализе парных **корреляций** установлено, что наиболее сильные и положительные корреляции отмечаются между уровнем ANP и миокардиальной креатинкиназы, уровнем ANP и эндотелина, уровнем CNP и миокардиальной креатинкиназы ($r=0,95$), а также между уровнем ангиотензина II и альдостерона ($r=0,6$) у всех детей с кардиомиопатиями. Кроме того, сильная корреляция отмечается между уровнем ANP и содержанием эндотелина у детей с дилатаци-

онной и рестрикционной кардиомиопатией ($r=0,9$) и при гипертрофической кардиомиопатии и артериальной гипертензии ($r=0,55$). Умеренная положительная корреляция при гипертрофической и рестрикционной кардиомиопатии имела место между уровнем эндотелина и оксида азота ($r=0,4-0,6$). При артериальной гипертензии средние положительные корреляции наблюдались между уровнем ANP и миокардиальной креатинкиназы, уровнем CNP и ФНО- α , уровнем ФНО- α и эндотелина, уровнем эндотелина и оксида азота ($r=0,6$).

Конфликт интересов не представлен.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Атеросклероз: гипотезы и теории. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59: 3: 6–16. (Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N. Atherosclerosis: hypotheses and theories. Ros vestn perinatol i pedi-atr 2014; 59: 3: 6–16. (in Russ.))
2. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С. и др. Гипоксический синдром у детей с кардиопатиями. Клиническая диагностика 2015; 60: 2: 26–28. (Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S. et al. The hypoxic syndrome in children with cardiomyopathy. Klin lab diagnostika 2015; 2: 26–28. (in Russ.))
3. Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Проблемы современной диагностики метаболических кардиомиопатий. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 57: 4–1: 55–63 (Leont'eva I.V., Belozеров Yu.M., Sukhorukov V.S., Nikolaeva E.A. Problems of current diagnosis of metabolic cardiomyopathies. Ros vestn perinatol i pedi-atr 2012; 57: 4–1: 55–63. (in Russ.))
4. Титов В.Н. Инверсия представлений о биологической роли системы ренин-ангиотензин-альдостерон и функции артериального давления как регулятора метаболизма. Клиническая диагностика 2015; 2: 4–13. (Titov V.N. Inversion ideas about the biological role of the renin-angiotensin-aldosterone system and functions as a regulator of blood pressure metabolism. Klin lab diagnostika 2015; 2: 4–13. (in Russ.))
5. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез медицинских пандемий. М.: Инфра-М, 2014; 223. (Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis of health pandemics. Moscow: Infra-M, 2014; 223. (in Russ.))
6. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. С-реактивный белок, микроальбуминурия, эндогенное воспаление и артериальная гипертензия. М.: РГГУ 2009; 376. (Titov V.N., Oshchepkova E.V., Dmitriev V.A. C-reactive protein, microalbuminuria, endogenous inflammation and hypertension. Moscow: RGGU 2009; 376. (in Russ.))
7. Hage F.G. C-reactive protein and hypertension. J Hum Hypertens 2014; 28: 410–415.
8. Ring R.H. The central vasopressinergic system. Curr Pharm Des 2005; 11: 205–225.

Поступила 31.07.16

Received on 2016.07.31

Эпидемиология заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в крупном промышленном городе

Т.Г. Пухова, Е.М. Спивак, И.А. Леонтьев

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Epidemiology of urinary tract diseases in children living in a large industrial city

T.G. Pukhova, E.M. Spivak, I.A. Leontyev

Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia

Освещаются вопросы современной эпидемиологии болезней органов мочевой системы в детской популяции крупного промышленного города. Представлены показатели распространенности, структуры указанной патологии, нефрологическая заболеваемость у детей, проживающих в районе с высоким уровнем загрязнения окружающей среды. Описаны результаты применения левокарнитина в лечении дисметаболической нефропатии с оксаладно-кальциевой кристаллурией в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, эпидемиология, болезни почек, лечение, левокарнитин.

Для цитирования: Пухова Т.Г., Спивак Е.М., Леонтьев И.А. Эпидемиология заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в крупном промышленном городе. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 89–91. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–89–91

The paper highlights the issues of the modern epidemiology of urinary tract diseases in the pediatric population of a large industrial city. It presents the prevalence rates, pattern of these diseases, and renal morbidity in the children living in a highly polluted environment. The results of using levocarnitine to treat dysmetabolic nephropathy with calcium oxalate crystalluria in childhood are described.

Key words: children, epidemiology, kidney diseases, treatment, levocarnitine.

For citation: Pukhova T.G., Spivak E.M., Leontyev I.A. Epidemiology of urinary tract diseases in children living in a large industrial city. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 6: 89–91 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–89–91

Данные ряда популяционных исследований свидетельствуют об увеличении числа пациентов с заболеваниями органов мочевой системы. Особенно высокие темпы роста обнаруживают врожденные пороки развития почек и дисметаболические нефропатии, что приводит к изменению структуры патологии. В этой связи изучение эпидемиологических особенностей болезней органов мочевой системы у детей считается одной из актуальных проблем педиатрической нефрологии [1].

Воздействие антропогенного загрязнения окружающей среды на организм ребенка рассматривается в качестве одного из ведущих факторов, способствующих возникновению, развитию и прогрессированию патологии мочевой системы. Доказано, что ее частота и структура в детской популяции конкретного региона в значительной степени определяется экологической ситуацией. В специальной литературе широко применяется термин «эконефропатии», объединяющий ряд нозологических форм, возникших вследствие нефро-

токсического действия ксенобиотиков [2].

При организации региональной педиатрической нефрологической службы в настоящее время принимается во внимание только один показатель — численность детской популяции. Однако гораздо более важным является учет распространенности данной патологии, ее структуры, а также нефрологической заболеваемости, которые значительно варьируют даже на территории одного города. Поэтому знание современных эпидемиологических особенностей нефропатий необходимо для создания эффективно работающей системы медицинского сопровождения этой категории больных.

Цель работы — установить особенности эпидемиологии заболеваний органов мочевой системы в детской популяции крупного промышленного города для оптимизации диспансеризации, лечения и реабилитации пациентов.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование современной эпидемиологии болезней органов мочевой системы осуществлено на модели детской популяции Ярославля, являющегося крупным промышленным центром. С этой целью за период с 1994 по 2015 г. оценивали следующие эпидемиологические параметры: общую распространенность указанной патологии, ее структуру, нефрологическую заболеваемость. Для определения значимости экологических факторов риска болезней органов мочевой системы проводили сопоставление перечислен-

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Пухова Татьяна Геннадьевна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета Ярославского государственного медицинского университета

Леонтьев Иван Андреевич — ст. лаборант кафедры детских болезней лечебного факультета Ярославского государственного медицинского университета

Спивак Евгений Маркович — д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней Ярославского государственного медицинского университета

150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5

ных показателей в двух городских районах с различной экологической ситуацией, сведения о которой получены из областного Центра гигиены и эпидемиологии.

Цифровой материал обработан математически с использованием пакета статистических программ StatPlus 2009.

Результаты и обсуждение

Установлено, что показатель общей распространенности заболеваний органов мочевой системы в городской детской популяции за период наблюдения обнаруживает весьма существенный рост. Так, в 1994 – 1998 гг. он составлял в среднем 46,3‰, в 1999 – 2003 гг. – 58,3‰, в 2004 – 2009 гг. – 71,1‰, а в 2010 – 2015 гг. – 80,8‰, т.е. количество таких пациентов за последние два десятилетия увеличилось на 74,5% ($p < 0,0001$).

На фоне возрастания общей частоты патологии органов мочевой системы отмечаются значительные изменения ее структуры. Имеет место снижение доли микробно-воспалительных нефропатий с 68,2% в 2001 г. до 50,8% в 2015 г., гломерулонефритов с 4,1 до 0,7% соответственно, тубулоинтерстициальных нефритов с 1,6 до 0,9% ($p < 0,01$). Одновременно наблюдается резкий рост дисметаболических нефропатий с 8,2 до 18,4% и врожденных пороков органов мочевой системы с 13,2 до 28,0% ($p < 0,0001$).

Одним из важнейших показателей, описывающих эпидемиологическую ситуацию, является заболеваемость. Анализ частоты новых случаев болезней органов мочевой системы выявил ее двукратный рост (с 6‰ в 2002 г. до 12,2‰ в 2015 г.; $p < 0,0001$), обусловленный (так же как распространенность) аналогичными классами патологии: микробно-воспалительными, дисметаболическими нефропатиями и врожденными пороками развития органов мочевой системы, которые суммарно обеспечивают более 90% нефрологической заболеваемости.

Учитывая влияние загрязнения окружающей среды на частоту хронической патологии, мы провели сопоставление динамики эпидемиологических показателей в детской популяции двух районов промышленного города. Первый из них (район сравнения) характеризуется относительно благополучной экологической ситуацией, и, по данным многолетнего мониторинга, здесь регистрируются достаточно невысокие параметры загрязнения воздушной и водной среды, а также почвы. Второй (основной район) включает обширную промышленную зону и имеет неблагоприятную экологию. Динамика эпидемиологических параметров выражалась в процентах по отношению к исходным цифрам, относящимся к 2002 г., которые принимали за 100%.

Установлено, что за 10-летний период наблюдения (2002 – 2012 гг.) в районе сравнения общая частота болезней органов мочевой системы и нефрологическая заболеваемость не имели достоверной динамики. В основном районе они увеличились в 5,06 и 2,95 раза

соответственно ($p < 0,0001$). При анализе показателей по отдельным нозологическим формам выявлено, что наибольшие темпы роста демонстрировали дисметаболические нефропатии (в 4,6 раза) и пороки развития почек (в 7,8 раз).

Данные эпидемиологического исследования диктуют необходимость внесения дополнений в программу медицинского сопровождения детей с заболеваниями органов мочевой системы, проживающих в районах с высоким уровнем техногенного загрязнения окружающей среды. В связи с этим следует искать новые подходы к лечению указанной категории пациентов, используя в общепринятых терапевтических схемах принципы лечения детей с экологически детерминированными заболеваниями [3, 4].

По мнению ряда специалистов, дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальцевой кристаллурией рассматривается в качестве модели экзозависимого заболевания [5, 6]. Учитывая многообразные положительные эффекты препарата левокарнитин (элькар) при лечении различной нефрологической патологии, мы посчитали целесообразным дополнить включением левокарнитина традиционную схему лечения дисметаболической нефропатией у детей из зоны высокого уровня техногенного загрязнения окружающей среды.

Случайным методом были отобраны 32 школьника с дисметаболической нефропатией, проживающих в экологически неблагополучном районе города, которые были разделены на две группы. Группы были сопоставимы по значениям среднего возраста детей ($9,7 \pm 0,8$ и $9,1 \pm 0,8$ года; $p > 0,05$), а также по полу (преобладали девочки, составившие соответственно 73 и 76%). Дети из 1-й группы (сравнения, $n=15$) получали лечение, включающее гипооксалурическую диету, витамины В₆, А, Е в возрастной дозировке. Пациентам 2-й (основной) группы ($n=17$) дополнительно был назначен 30%-й раствор левокарнитина (элькар) в дозе 13 капель за полчаса до приема пищи дважды в день курсом 2 мес. До и спустя 2 мес от начала лечения оценивали клинко-лабораторную симптоматику заболевания (см. таблицу).

До начала лечения у всех детей наблюдались болевой, дизурический и мочевой (микрогематурия) синдромы. Наблюдение в динамике показало, что в группе больных, получавших элькар, во всех случаях имело место полное исчезновение клинических проявлений заболевания, у каждого десятого пациента после курса терапии не регистрировалась микрогематурия и статистически значимо снижался уровень суточной оксалурии.

Выводы

1. За последние два десятилетия в детской популяции крупного промышленного города наблюдается двукратное увеличение общей частоты болезней ор-

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

Таблица. Эффективность левокарнитина (элькар) при лечении дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией у детей

Показатель	Группа пациентов	
	сравнения	основная
Оксалурия исходная, мг/сут	86±7	101±13
Оксалурия через 2 мес, мг/сут	74±8	61±4*
Доля детей с уменьшением суточной оксалурии > 20% от исходного уровня, %	33,3	76,5*
Доля детей с исчезновением болевого и дизурического синдромов, %	50,0	100,0*
Доля детей с исчезновением микрогематурии, %	0,0	11,8*

Примечание. * $p < 0,01$.

ганов мочевой системы и показателя нефрологической заболеваемости.

2. На этом фоне происходит существенное изменение структуры указанной патологии за счет снижения в ней доли микробно-воспалительных нефропатий при увеличении дисметаболических нефропатий и врожденных пороков органов мочевой системы.

3. Антропогенное загрязнение окружающей среды оказывает значительное влияние на эпидемиологию нефропатий. В районе города с неблагоприятной

экологической ситуацией в динамике наблюдается резкое увеличение показателей их распространенности и нефрологической заболеваемости, преимущественно за счет врожденной патологии и дисметаболических нефропатий.

4. Включение в терапевтический комплекс при дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией у детей, проживающих в экологически неблагоприятном районе промышленного города, препарата левокарнитина (элькар) позволяет добиться более полного лечебного эффекта.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Длин В.В., Османов И.М., Юрьева Э.А. Обменные нефропатии у детей. М: Оверлей 2009; 128. (Dlin V.V., Osmanov I.M., Jur'eva Je.A. Metabolic nephropathies at children. M: Overlej 2009; 128. (in Russ.))
2. Царегородцев А.Д., Викторов А.А., Османов И.М. (ред.). Экологическая педиатрия. М: Триада-М 2011; 328. (Tsaregorodtsev A.D., Viktorov A.A., Osmanov I.M. (eds). Ecological pediatrics. Moscow: Triada-M 2011; 328. (in Russ.))
3. Спивак Е.М., Пухова Т.Г. Эпидемиология и особенности клиники заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в зоне экологического неблагополучия. Ярославль: Аверс Плюс 2014; 84. (Spivak E.M., Puhova T.G. Epidemiology and features of clinic of diseases of bodies of uric system at the children living in a zone of ecological trouble. Jaroslavl': Avers Pljus 2014; 84. (in Russ.))
4. Юрьева Э.А., Длин В.В., Кудин М.В. и др. Обменные нефропатии у детей: причины развития, клинко-лабораторные проявления. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 2: 28–34. (Jur'eva Je.A., Dlin V.V., Kudin M.V. et al. Metabolic nephropathies at children: development reasons, clinical laboratory manifestations. Ros vestn perinatol i pediatri 2016; 61: 2: 28–34. (in Russ.))
5. Игнатова М.С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века. Педиатрия 2007; 6: 6–13. (Ignatova M.S. Actual problems of a children's nephrology at the beginning of the 21st century. Peditrya 2007; 6: 6–13. (in Russ.))
6. Игнатова М.С. (ред.). Роль неблагоприятных экологических факторов на развитие нефропатии у детей. Детская нефрология. М: МИА 2011; 75–81. (Ignatova M.S. (ed.). Role of adverse ecological factors on development of a nephropathy in children. Children's nephrology. Moscow: MIA 2011; 75–81. (in Russ.))

Поступила 03.10.16
Received on 2016.10.06

Течение пиелонефрита у инфицированных и не инфицированных микобактериями туберкулеза детей и подростков

О.П. Григорьева, Н.Д. Савенкова, М.Э. Лозовская

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

The course of pyelonephritis in children and adolescents infected in the past and uninfected with mycobacterium tuberculosis

O.P. Grigoryeva, N.D. Savenkova, M.E. Lozovskaya

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Цель: оценить течение пиелонефрита у детей и подростков, инфицированных с прошлых лет и не инфицированных микобактериями туберкулеза. В исследование включены 50 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет с острым и хроническим пиелонефритом. Использованы клинично-лабораторные, инструментальные, функциональные методы обследования с обязательной верификацией уропатогенного этиологического фактора. Проведено выявление контактов с больными туберкулезом, анализ сведений о вакцинации БЦЖ, реакции Манту, по показаниям — рентгенография грудной клетки, анализ мочи на микобактерии методом флотации и посева. Из 50 детей с пиелонефритом у 24 диагностировано инфицирование микобактериями туберкулеза с прошлых лет (более 1 года), у 1 — ранний период первичной туберкулезной инфекции. Среди 25 инфицированных детей у одного пациента выявлен туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе кальцинации (без признаков активности). Заключение. У детей с пиелонефритом 1/2 случаев выявлено инфицирование микобактериями туберкулеза, из них в 1/2 случаев установлен туберкулезный контакт, определены признаки активности туберкулезной инфекции по туберкулиновым пробам и «Диаскинесту®». Полученные результаты дают основание считать детей с пиелонефритом группой риска по развитию туберкулеза почек.

Ключевые слова: дети, пиелонефрит, инфицирование микобактериями туберкулеза.

Для цитирования: Григорьева О.П., Савенкова Н.Д., Лозовская М.Э. Течение пиелонефрита у инфицированных и не инфицированных микобактериями туберкулеза детей и подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 92–98. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–92–98

Objective: to evaluate the course of pyelonephritis in children and adolescents infected since the past years and uninfected with Mycobacterium tuberculosis. The study included 50 patients aged 3 to 17 years with acute and chronic pyelonephritis. Clinical, laboratory, instrumental, and functional examinations were used, by obligatorily verifying the uropathogenic etiological factor. The investigators identified contacts with tuberculosis patients and analyzed the results of BCG vaccination, Mantoux test, and, if indicated, chest X-ray, and urine test for Mycobacterium tuberculosis by flotation and culture methods. Among the 50 children with pyelonephritis, 24 patients were diagnosed with Mycobacterium tuberculosis infection since the previous years (more than 1 year); one had the early stage of primary tuberculosis infection. Among the 25 infected children, one patient was detected to have intrathoracic lymph node tuberculosis in the calcification phase (no evidence of activity). Conclusion. One-half of the children with pyelonephritis were found to have Mycobacterium tuberculosis infection; of them, one-half of the cases were identified to have contacted a patient with tuberculosis and the signs of its activity, as shown by a tuberculin test and Diaskintest®. The findings give grounds to consider children with pyelonephritis to be at risk for renal tuberculosis.

Key words: children, pyelonephritis, Mycobacterium tuberculosis infection.

For citation: Grigoryeva O.P., Savenkova N.D., Lozovskaya M.E. The course of pyelonephritis in children and adolescents infected in the past and uninfected with mycobacterium tuberculosis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 6: 92–98 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–92–98

Актуальность проблемы пиелонефрита обусловлена частым развитием и особенностями течения микробно-воспалительного процесса у детей и подростков с врожденными аномалиями органов мочевой системы. Пиелонефрит — одно из наиболее частых бактериальных заболеваний детского воз-

раста. Клинико-морфологические особенности тубоинтерстициального поражения почек у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза, показаны в работах Р.Ф. Езерского (1981), Ю.А. Боженова (1989), Т.К. Рогацевич (2005), А.А. Вялковой (2009, 2010) [1–5]. В структуре детской заболеваемости туберкулезное поражение мочевой системы составляет 2–3% и занимает второе место среди внелегочных локализаций специфического процесса [6]. По данным О.Б. Нечаевой (2014), первичное инфицирование микобактериями туберкулеза детей от 0 до 17 лет ежегодно снижается и составляло в 2014 г. 627,2 на 100 000 детского населения [7]. В доступной литературе нам не встретились публикации, посвященные особенностям течения пиелонефрита у детей, инфицированных и не инфицированных микобактериями туберкулеза.

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Григорьева Ольга Павловна — асс. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Лозовская Марина Эдуардовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

194100 С.-Петербург, ул. Литовская, д.2

Цель исследования: оценить течение пиелонефрита у детей, инфицированных с прошлых лет и не инфицированных микобактериями туберкулеза.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 50 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет с острым и хроническим пиелонефритом, получавших антибактериальную и уроантисептическую терапию и имеющих сохранную функцию почек. Диагноз пиелонефрита устанавливали в соответствии с классификацией, предложенной на Всесоюзном симпозиуме «Хронический пиелонефрит» [8]. В соответствии с МКБ – 10-го пересмотра (2003) [9] болезни органов мочевой системы рассматривались в классе XIV:

Тубулоинтерстициальные болезни (N10–N16)

N10 – острый пиелонефрит

N11 – хронический пиелонефрит

N11.0 – хронический необструктивный пиелонефрит

N11.1 – хронический обструктивный пиелонефрит

N11.8 – хронический пиелонефрит неуточненный

N11.9 – хронический тубулоинтерстициальный нефрит неуточненный

N12 – пиелонефрит неуточненный как острый, так и хронический.

Острый и хронический пиелонефрит выделяли в зависимости от давности патологического процесса и особенностей клинических проявлений. Острым пиелонефритом считали первичный вариант болезни, как правило, заканчивающийся выздоровлением через 1 – 6 мес [5, 8, 10, 11]. Хронический пиелонефрит диагностировали при сохранении признаков заболевания более 6 мес от его начала или при наличии за этот период не менее двух рецидивов. Первично хроническим считали пиелонефрит, при котором в процессе обследования пациента не выявляли никаких факторов, способствующих развитию микробно-воспалительного процесса в ткани почек. При наличии у пациентов аномалий развития (врожденных, наследственных, приобретенных), функциональных или органических обструкций органов мочевой системы диагностировали вторичный обструктивный пиелонефрит [5, 8, 10, 12].

По характеру течения выделяли рецидивирующее течение, которое характеризуется периодами обострения (мочевой и болевой синдромы, симптомы интоксикации, лихорадка), и ремиссии. При наличии только мочевого синдрома различной степени выраженности диагностировали латентное течение хронического пиелонефрита.

При оценке активности заболевания диагностировали активную стадию при появлении у ребенка лихорадки, симптомов интоксикации, дизурических явлений, болевого, мочевого синдромов. Частичной клинико-лабораторной ремиссией считали отсутствие клинических проявлений при сохранении мочевого синдрома. В стадию полной клинико-лабораторной ремиссии не выявляли

www.diaskintest.ru

**ПРАВДУ
И ТОЛЬКО
ПРАВДУ**

ПУ №ЛСР-006435/08

Диаскинтест®
3 кап.
Анализатор туберкулезной инфекции
в слюдине (анализатор)
для детей для экспресс-диагностики
30 дней в 1 флаконе
Generium
1 доза – 0,1 мл

**Высокая точность
диагностики туберкулезной
инфекции в любом
возрасте**

**Препарат не вызывает
ложноположительных реакций,
связанных с БЦЖ
вакцинацией**

 **Generium**

АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

клинических и лабораторных признаков пиелонефрита у детей и подростков.

У детей с пиелонефритом оценивали особенности начальных проявлений, характер течения микробно-воспалительного процесса в органах мочевой системы. Проведен анализ результатов бактериологического исследования мочи, определения чувствительности бактерий к антибиотикам, ультразвукового исследования органов мочевой системы, рентгеноурологического обследования (внутривенная экскреторная урография и микционная цистоуретрография). Выявляли перенесенные соматические заболевания, частоту и длительность различных инфекционных заболеваний, сопутствующую патологию [5, 8, 10]. В терапии детей с пиелонефритом применены стандартизованные протоколы антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия (аугментин, амоксиклав, цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон) и иммуностимулирующей терапии [5, 8, 10–12].

Инфицирование микобактериями туберкулеза определяли по динамике чувствительности к туберкулину в пробе Манту с 2 ТЕ за все годы жизни детей. Инфицированными считали пациентов, у которых отмечали впервые положительную реакцию (папула 5 мм и более), не связанную с иммунизацией вакциной БЦЖ («вираж»); стойко (на протяжении 4–5 лет) сохраняющуюся реакцию с инфильтратом 12 мм и более; резкое усиление чувствительности к туберкулину (на 6 мм и более) в течение 1 года (у туберкулоположительных детей); постепенное, в течение нескольких лет усиление чувствительности к туберкулину с образованием инфильтрата размером 12 мм и более (в соответствии с приказом №109 МЗ РФ от 21.03.2003 г.) [13].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартного пакета Statistica for Windows, версия 6.0. Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Манна–Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Среди 50 пациентов с острым и хроническим пиелонефритом обследованы 14 (28%) мальчиков и 36 (72%) девочек. Средний возраст детей к моменту обследования составил $11,0 \pm 0,59$ года. Из 50 пациентов инфицированы микобактериями туберкулеза 25 (50%), не инфицированы 25 (50%). У 30 (60%) детей

Таблица 1. Распределение 50 пациентов с пиелонефритом, инфицированных и не инфицированных микобактериями туберкулеза, по возрасту и полу к моменту обследования

Возраст пациентов к моменту обследования	Инфицированы микобактериями туберкулеза (n=25)		Не инфицированы микобактериями туберкулеза (n=25)	
	мальчики (n=5)	девочки (n=20)	мальчики (n=9)	девочки (n=16)
3 г. – 6 лет	1	3	2	3
7 лет – 12 лет	0	9	5	2
13 лет – 17 лет	4	8	2	11

диагностирован острый пиелонефрит, у 20 (40%) – хронический. В табл. 1 приведено распределение детей с пиелонефритом по возрасту и полу к моменту обследования.

Среди 25 пациентов (20 девочек и 5 мальчиков), инфицированных микобактериями туберкулеза, острый пиелонефрит диагностирован у 15 детей, причем у 1 ребенка во время обследования в противотуберкулезном диспансере до назначения превентивной терапии, у 2 детей на фоне химиопрофилактики, у 5 – через 1,5 и 2 мес после окончания превентивной терапии, у 7 имеются данные анамнеза о перенесенном ранее остром пиелонефрите. Вторичный хронический пиелонефрит диагностирован у всех 10 пациентов до момента взятия на учет в диспансере (рис. 1).

У 50 пациентов с пиелонефритом выявлены: уратурия, оксалатурия, фосфатурия у 9 (18%), острый вульвит, вульвовагинит у 5 (10%), хронический тригональный гранулярный цистит у 4 (8%), острый сальпингоофарит у 1 (2%). Вторичный пиелонефрит развился у 20 детей на фоне обструктивной уропатии (органической и функциональной): нейрогенной дисфункции мочевого пузыря – у 7 (35%), пузырно-мочеточникового рефлюкса – у 7 (35%), гидронефроза – у 3 (15%), дистопии почек – у 3 (15%). Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипорефлекторному типу диагностирована у 6 (30%) детей, по гиперрефлекторному типу – у 1 (5%) ребенка. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс I–III степени с обеих сторон выявлен у 4 (20%) детей, I–II степени справа – у 2 (10%), слева – у 1 (5%). Сочетание патологии отмечено у 3 детей (рис. 2). На рис. 3 представлено распределение 50 пациентов, инфицированных и не инфицированных микобактериями туберкулеза, в зависимости от формы пиелонефрита. Таким образом, из 20 пациентов с хроническим пиелонефритом у 17 пиелонефрит носил вторичный характер вследствие функциональной или органической обструкции в органах мочевой системы.

Среди 25 детей, не инфицированных микобактериями туберкулеза, дебют и обострения пиелонефрита характеризовались острой манифестацией у 21 (84%) ребенка, дизурическими явлениями – у 23 (92%) детей, лихорадкой до фебрильных и субфебрильных цифр – у 17 (68%), симптомами интоксикации – у 18 (72%), болевым абдоминальным синдромом – у 12 (48%).

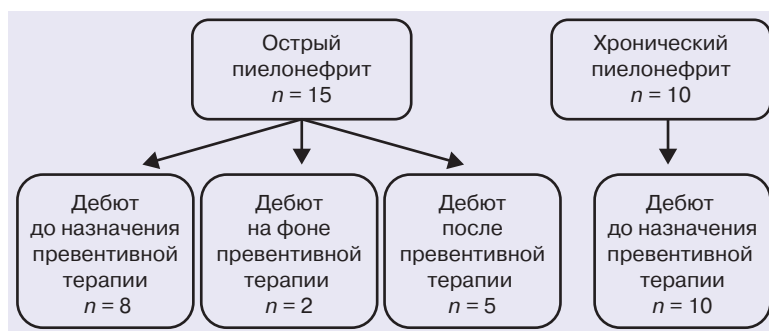


Рис. 1. Распределение пациентов с острым и хроническим пиелонефритом, инфицированных микобактериями туберкулеза, к моменту дебюта пиелонефрита

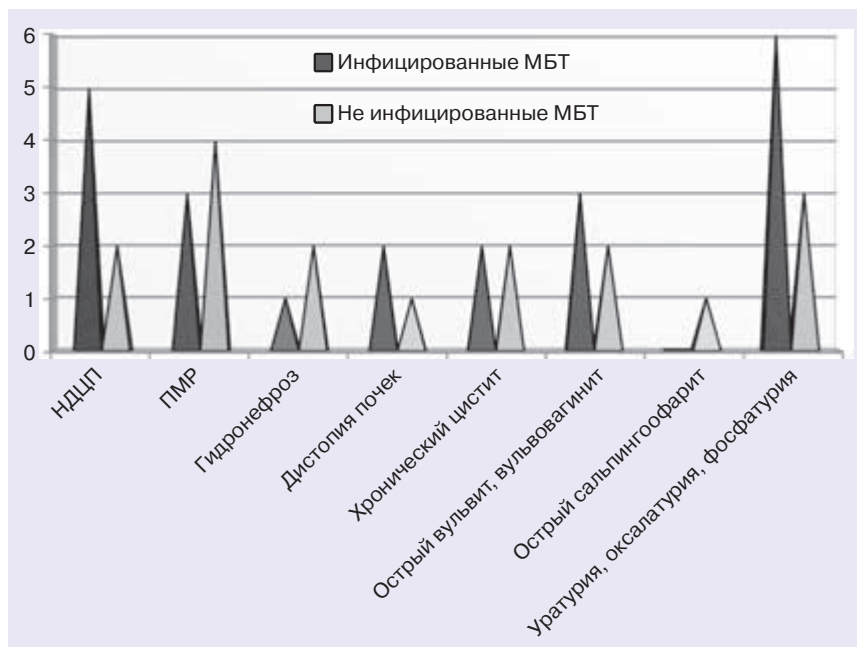


Рис. 2. Патология органов мочевой системы у 50 детей и подростков с пиелонефритом, инфицированных и не инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ). НДМП – нейрогенная дисфункция мочевого пузыря; ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс

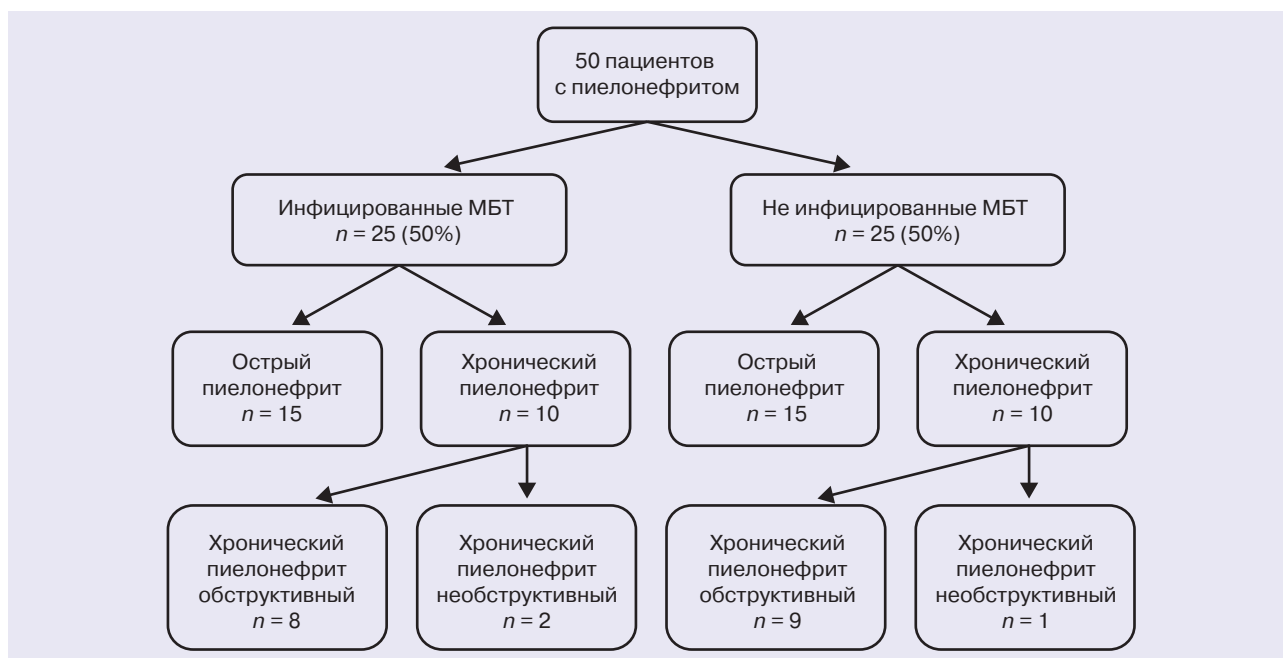


Рис. 3. Характеристика 50 пациентов с острым и хроническим пиелонефритом, инфицированных и не инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ)

Напротив, в группе 25 пациентов, инфицированных микобактериями туберкулеза, манифестация пиелонефрита характеризовалась преимущественно постепенным началом у 20 (80%) детей, симптомами интоксикации, астенией у 20 (80%), лихорадкой до фебрильных и субфебрильных цифр у 15 (61%), болевых абдоминальных синдромом у 7 (28%), дизурическими явлениями у 6.

Мочевой синдром характеризовался лейкоцитурией в 100% случаях, микропротеинурией в 28% у не инфицированных микобактериями туберкулеза и в 36% у инфицированных детей. Микрогематурия была выявлена соответственно в 12 и 28% случаев, бактериурия — в 100 и 48% случаев.

По результатам бактериологического исследования мочи у 50 детей с пиелонефритом были выявлены: *E. coli* — у 28 (56%), *St. faecalis* — у 4 (8%), *S. aureus* — у 3 (6%), *St. epidermidis* — у 2 (4%). У 13 (26%) пациентов посев мочи был стерил, это связано с тем, что посе́вы мочи брались на 2–3-й день неспецифической антибактериальной терапии. В клиническом анализе крови у пациентов был выявлен нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ.

Среди 10 пациентов с хроническим пиелонефритом, не инфицированных микобактериями туберкулеза, рецидивирующее течение диагностировано у 9, латентное — у 1. Среди 10 инфицированных пациентов с хроническим пиелонефритом у 8 наблюдалось латентное течение, у 2 — рецидивирующее.

Для лечения пиелонефрита антибиотики назначались всем 50 больным, иммуностимулирующие препараты (виферон) — 14 (28%) пациентам. Эмпирическая антибактериальная терапия препаратами группы защищенных аминопенициллинов, цефалоспоринов II и III поколений применялась у больных острым необструктивным пиелонефритом, с рецидивом хронического пиелонефрита. Детям в течение 10–14 дней назначали препараты группы аминопенициллинов (аугментин, амоксиклав) — 12 (24%) и цефалоспорины II и III поколений (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон) — 38 (78%). У пациентов с высокой степенью активности микробно-воспалительного процесса в первые 2–3 сут антибактериальная терапия проводилась путем внутривенной инъекции или интермиттирующего капельного введения с последующим переводом на пероральный прием препарата в течение 10–14 дней. После получения результатов бактериологического исследования мочи антибактериальная терапия назначалась с учетом выделенного возбудителя и его чувствительности к препаратам. После окончания курса терапии антибиотиками всем 50 пациентам назначали уроантисептические средства (фурамаг, фурагин, 5-НОК) в течение 10–14 дней при остром пиелонефрите и в течение 3–6 мес после рецидива хронического пиелонефрита (противорецидивная терапия). Фурамаг использовали у 38 (76%) детей, фурагин — у 7 (14%), 5-НОК — у 5 (10%).

Пациентам с обструктивным пиелонефритом на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса, гидронефроза, со смешанной микрофлорой, длительным (более 1 мес) или рецидивирующим течением пиелонефрита назначалась иммунокорригирующая терапия. С целью иммуностимулирующей терапии у 19 из 50 пациентов использованы виферон-I у пациентов моложе 7 лет, виферон-II у детей старше 7 лет (по 1 суппозиторию 2 раза в сутки, ректально в течение 10–14 дней), реже — циклоферон. В остром периоде пиелонефрита использовались методы физиотерапевтического лечения: УВЧ, СВЧ.

Среди детей, инфицированных микобактериями туберкулеза, вакцинированы в родильном доме 17 детей (BCG — 16, BCG-M — 1), размер поствакцинального рубчика 4 мм и более; у 3 детей размер — менее 3 мм, у 5 поствакцинальный рубчик отсутствовал. Среди не инфицированных 20 детей были вакцинированы в родильном доме (BCG — 17, BCG-M — 3), размер поствакцинального рубчика 4 мм и более; у 3 пациентов размер менее 3 мм, у 2 поствакцинальный рубчик отсутствовал.

Среди 25 детей с туберкулезной инфекцией 24 ребенка инфицированы с прошлых лет (VI-б, VI-в группы диспансерного учета), 15 имели гиперергическую и 9 — нормергическую чувствительность к туберкулину; 1 ребенок находился в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции (VI-а группа диспансерного учета). Реакция Манту с 2 ТЕ на момент обследования нормергическая у 19 детей, гиперергическая — 6. У одного пациента в процессе обследования выявлена локальная форма туберкулеза — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопальмональной группы справа в фазе кальцинации, без признаков активности (ребенок переведен из VI-в группы диспансерного учета в III-а группу).

Все 25 детей обследованы в противотуберкулезном диспансере для исключения локальных форм туберкулеза. Туберкулезный семейный контакт установлен у 12 детей, производственный — у 2, контакт не установлен у 11. Посев мочи на микобактерии трехкратно отрицательный у всех детей. Для оценки активности туберкулезной инфекции у 25 детей использовали «Диаскинтест®» (табл. 2).

По данным рентгеномографического исследования органов грудной клетки, у 19 детей патологических изменений не выявлено; у 1 пациента выявлен кальцинат в бронхопальмональных лимфатических узлах справа (без признаков активности, расценен как остаточные туберкулезные изменения); у 5 детей (с гиперергической чувствительностью к туберкулину и реакцией медиастинальной плевры) — уплотнение медиастинальной плевры.

Превентивная терапия проведена 23 из 25 пациентов, у одного ребенка родители отказались от лечения, одному — терапия не назначалась. Подробно превентивная терапия представлена в табл. 3. Через 1

и 1,5 месяца от начала химиопрофилактики (изониазид и рифампицин, пипразинамид и рифампицин) у 2 детей с ремиссией пиелонефрита были выявлены лейкоцитурия до 20–25 в поле зрения, гематурия 10–15 в поле зрения, гипоизостенурия, фосфатурия при стерильных посевах мочи, что объяснено нефротоксичностью тубулоstaticических препаратов. После отмены рифампицина анализы мочи нормализовались в течение 3 нед. Функция почек оставалась сохранной; скорость клубочковой фильтрации по формуле Schwartz составила в среднем $105,3 \pm 6,2$ мл/мин.

Обсуждение

У 25 из 50 детей с пиелонефритом было выявлено инфицирование микобактериями туберкулеза, в том числе у 24 — с прошлых лет, у одного — ранний период первичной туберкулезной инфекции. У этих пациентов пиелонефрит имел преимущественно постепенное начало, нередко с изолированным мочевым синдромом с лейкоцитурией, микрогематурией, микропротеинурией, астеническим синдромом. Латентное течение хронического пиелонефрита диагностировано у 8 больных, рецидивирующее — у 2.

У пациентов, не инфицированных микобактериями туберкулеза, преобладало острое начало пиелонефрита (или рецидива) с лихорадкой, болевым абдоминальным синдромом, дизурическими явлениями, симптомами интоксикации, чаще бактериальной лейкоцитурией, что отмечено авторами

[9–12]. Латентное течение заболевания наблюдалось у 1 ребенка, рецидивирующее — у 9. По результатам бактериологического исследования мочи 50 детей чаще высевались *E. coli*, *St. faecalis*, *S. aureus*, *St. epidermidis*. На преобладание в этиологической структуре *E. coli* указывают А.А. Вялкова и соавт. (2010), Г.М. Летифов и соавт. (2016), W. Morello и соавт. (2016) [5, 11, 12]. В.А. Стаханов и О.К. Киселевич (2011) отмечают, что туберкулез почек — одна из редких локализаций специфического поражения мочевой системы у детей и подростков [6]. Неспецифическое микробно-воспалительное поражение почек и мочевых путей относится к числу распространенных заболеваний, с которыми сталкиваются педиатры [15]. Для ранней диагностики и лечения инфицирования микобактериями туберкулеза детей с инфекцией мочевой системы и пиелонефритом необходимо выполнение клинического минимума обследования на туберкулез.

Заключение

В соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей, 2015» всем пациентам с хроническими заболеваниями почек, в том числе с пиелонефритом, 2 раза в год должна проводиться иммунодиагностика [14]. Наблюдению в противотуберкулезном диспансере подлежат только дети и подростки, инфицированные микобактериями

Таблица 2. Результаты «Диаскинтеста®» у 25 пациентов с пиелонефритом, инфицированных микобактериями туберкулеза

«Диаскинтест®»	Количество детей (n=25)		Размер папулы, мм
	абс.	%	
Отрицательный	10	40	—
Сомнительный	2	8	—
Положительный	13	52	$17,5 \pm 1,8$
В том числе:			
нормергический	5	20	$11,8 \pm 0,9$
гиперергический	8	32	$21,1 \pm 1,6$

Таблица 3. Химиотерапия у 23 детей и подростков с острым и хроническим пиелонефритом, инфицированных микобактериями туберкулеза

Препарат	Число детей (n=23)	Длительность терапии, мес
Изониазид	4	3
Фтивазид	1	3
Изониазид и фтивазид	1	3
Изониазид и пипразинамид	9	3
Изониазид и рифампицин	1	3
Пипразинамид и рифампицин	1	3
Изониазид / изониазид и пипразинамид	3	3/3 3/6
Фтивазид / изониазид и пипразинамид	2	3/3
Фтивазид и пипразинамид / изониазид и пипразинамид	1	3/6

туберкулеза, имеющие повышенный риск заболевания туберкулезом (установленный туберкулезный контакт, положительные результаты туберкулинодиагностики и/или пробы с «Диаскинтестом®», клинические проявления, подозрительные на туберкулез). При обследовании контактных по туберкулезу детей с пиелонефритом рекомендовано проводить про-

бу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным «Диаскинтест®», бактериологическое исследование мочи методом бактериоскопии и посева мочи на микобактерии туберкулеза трехкратно в противотуберкулезном диспансере по месту жительства для решения вопроса о необходимости превентивного лечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Езерский Р.Ф., Белых И.Н., Боженков Ю.А. Токсико-аллергический (интерстициальный) нефрит у инфицированных туберкулезом детей и его отличия от нефротуберкулеза и пиелонефрита. Педиатрия 1981; 10: 31–34 (Ezerskij R.F., Belykh I.N., Bozhenov U.A. Toxic-allergic (interstitial) nephritis in children infected with tuberculosis and its differences from nephrotuberculosis and pyelonephritis. *Pediatrics* 1981; 10: 31–34. (in Russ.))
2. Боженков Ю.А. Интерстициальный нефрит у детей, обусловленный туберкулезной инфекцией (семиотика, патогенез, лечение). Автореф. дис. д-ра мед. наук Л, 1989; 35. (Bozhenov Yu.A. Interstitial nephritis in children due to tuberculosis infection (semiotics, pathogenesis, treatment). *Avtoref. dis. d-ra med. nauk. L*, 1989; 35. (in Russ.))
3. Рогачев Т.К. Морфологические изменения в почках при нефропатиях в зависимости от длительности инфицирования детей микобактериями туберкулеза. Нефрология и диализ 2005; 4: 7: 474–477. (Rogachev T.K. Morphological changes in the kidney when nephropathy depending on the duration of Mycobacterium tuberculosis infection in children. *Nefrologiya i dializ* 2005; 4: 7: 474–477. (in Russ.))
4. Вялкова А.А. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей. Педиатрия 2009; 88: 3: 122 – 127. (Vyalkova A.A. Actual problems tubulointerstitial damage of kidney in children. *Pediatrics* 2009; 88: 3: 122–127. (in Russ.))
5. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Гордиенко Л.М. Инфекция мочевой системы у детей – новые решения старой проблемы. Нефрология 2010; 14: 4: 63–75. (Vyalkova A.A., Gricenko V.A., Gordienko L.M. Urinary tract infection in children: new solutions to an old problem. *Nefrologiya* 2010; 14: 4: 63–75. (in Russ.))
6. Стаханов В.А., Киселевич О.К. Туберкулез почек у детей и подростков. Инфекция мочевой системы у детей. Под ред. В.В. Длин, И.М. Османова, О.Л. Чугуновой и др. М: ООО «М-Арт» 2011; 356–364. (Stahanov V.A., Kiselevich O.K. Tuberculosis of the kidney in children and adolescents. In: *Urinary tract infection in children*. V.V. Dlin, I.M. Osmanov, O.L. Chugunova et al. (eds). Moscow: ООО «М-Арт» 2011; 356–364. (in Russ.))
7. Нечаева О.Б. Эпидемиологические показатели по туберкулезу в Российской Федерации в 2014. М: Центр. НИИ организац. и информатизац. здравоохранения 2014; 39. (Nechaeva O.B. Epidemiological indicators for tuberculosis in the Russian Federation in 2014. Moscow: Centr. NII organizac. i informatizac. Zdravoohraneniya 2014; 39. (in Russ.))
8. Папаян А.В., Аничкова И.В., Кошелева Л.Н. и др. Микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы. Клиническая нефрология детского возраста. Под ред. А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой. СПб: Левша 2008; 396–419. (Papayan A.V., Anichkova I.V., Kosheleva L.N. et al. Microbial – inflammatory diseases of the urinary system. In: *Clinical Nephrology childhood*. A.V. Papayan, N.D. Savenkova (eds). SPb: Levsha 2008; 396–419. (in Russ.))
9. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: X пересмотр. Женева: ВОЗ, 2003; 698. (МКБ-10. International statistical classification of diseases and problems related to health: X revision. Zheneva: WHO, 2003; 698.)
10. Длин В.В., Османов И.М., Корсунский А.А., Малкох А.В. Микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы. Инфекция мочевой системы у детей. Под ред. В.В. Длин, И.М. Османова, О.Л. Чугуновой и др. М: ООО «М-Арт» 2011; 133–173. (Dlin V.V., Osmanov I.M., Korsunskij A.A., Malkoch A.V. Microbial-inflammatory diseases of the urinary system. Infections of the upper urinary tract. In: *Urinary tract infection in children*. V.V. Dlin, I.M. Osmanov, O.L. Chugunova et al. (eds). Moscow: ООО «М-Арт» 2011; 133–173. (in Russ.))
11. Morello W., La Scola C., Alberici I. et al. Acute pyelonephritis in children. *Ped Nephrol* 2016; 31: 8: 1253–1265.
12. Летифов Г.М., Хорунжий Г.В., Кривоносова Е.П. Ведущие клинико-лабораторные синдромы и методы их терапии при пиелонефрите у детей. Материалы конференции педиатров-нефрологов, урологов «Памяти Альберта Вазгеновича Папаяна посвящается». СПб, 2016; 7(2): 201–202. (Letifov G.M., Horunzhij G.V., Krivonosova E.P. Leading clinical and laboratory syndromes and methods of their treatment at pyelonephritis in children. Materials of conference pediatricians – nephrology and urology «In memory of Albert Vazgenovich Papayan is dedicated». SPb., 2016; 7(2): 201–202. (in Russ.))
13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2003г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» № 109; <http://docs.cntd.ru/document/901868614> (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 21 March 2003 «On improvement of anti-tuberculosis measures in the Russian Federation» № 109; <http://docs.cntd.ru/document/901868614> (in Russ.))
14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М: РООИ «Здоровье человека», 2015; 36. (Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in children. Moscow: ROOI «Zdorov'e cheloveka», 2015; 36. (in Russ.))
15. Еремеева А.В., Длин В.В., Корсунский А.А. и др. Клиническая и диагностическая значимость определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиной, в моче у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевых путей. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 6: 60–65. (Eremeeva A.V., Dlin V.V., Korsunskij A.A. et al. Clinical and diagnostic significance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2 measurement in children with microbial inflammatory kidney and urinary tract diseases. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2015; 6: 60–65. (in Russ.))

Поступила 03.10.16
Received on 2016.10.03

Инфекция нижних отделов мочевыводящих путей у детей: клиническая практика

Г.А. Маковецкая¹, Л.И. Мазур¹, Е.А. Балашова¹, Ю.Ю. Базранова²

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России;

²Медицинский центр «Здоровые дети», Самара, Россия

Lower urinary tract infections in children: Clinical practice

G.A. Makovetskaya¹, L.I. Mazur¹, E.A. Balashova¹, Yu.Yu. Bazranova²

¹Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia;

²Healthy Children Medical Center, Samara, Russia

Инфекции мочевыводящих путей остаются частой патологией детского возраста. Оценена возможность применения фурамага (фуразидина калия) в качестве стартовой монотерапии неосложненной инфекции мочевых путей в амбулаторных условиях. В исследование вошли 122 ребенка в возрасте от 3 до 15 лет с установленным диагнозом инфекции мочевыводящих путей, наблюдавшихся в амбулаторных условиях, разделенных на две группы. В 1-й группе дети ($n=62$) получали пероральную антибактериальную терапию защищенным пенициллином с последующим переходом на прием уросептиков. Во 2-й группе ($n=60$) проведена монотерапия фурамагом. Эффективность лечения в обеих группах через 10 дней от начала терапии не имела достоверных различий, скорость исчезновения клинических и лабораторных маркеров инфекции была сопоставима. Применение фурамага в качестве базовой терапии неосложненной инфекции мочевых путей у детей старше 3 лет может быть альтернативой использованию антибиотиков.

Ключевые слова: дети, инфекция нижних мочевыводящих путей, цистит, лечение, антибактериальные препараты, фурамаг.

Для цитирования: Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Балашова Е.А., Базранова Ю.Ю. Инфекция нижних отделов мочевыводящих путей у детей: клиническая практика. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 99–103. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-99-103

Urinary tract infections remain a common childhood disease. Whether furamag (furazidine potassium) potassium might be used as starting monotherapy for uncomplicated urinary tract infection in an outpatient setting was assessed. The investigation enrolled 122 children aged 3 to 15 years with an established diagnosis of urinary tract infection, who were followed up in the outpatient setting, and divided into two groups. Group 1 ($n=62$) received oral antibiotic therapy with protected penicillin with subsequent switch to uroseptics. Group 2 ($n=60$) had furamag monotherapy. After 10 days of treatment the therapeutic efficiency had no significant difference in both groups, the disappearance rates of clinical and laboratory markers for the infection were comparable. The use of furamag as monotherapy for uncomplicated urinary tract infection can be an alternative to antibiotics in children older than 3 years of age.

Key words: children, lower urinary tract infection, cystitis, treatment, antibiotics, furamag.

For citation: Makovetskaya G.A., Mazur L.I., Balashova E.A., Bazranova Yu.Yu. Lower urinary tract infections in children: Clinical practice. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 6: 99–103 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-99-103

Интерес к проблеме инфекции мочевыводящих путей сохраняется повсеместно. Распространенность этой патологии составляет 18 на 1000 детского населения, а у лихорадящих детей грудного и раннего возраста — это самая частая тяжелая бактериальная инфекция [1]. Инфекции мочевыводящих путей чаще встречаются у девочек, и их частота растет на протяжении всей жизни. Исключением является первый год жизни, когда частота этих заболеваний у мальчиков почти в 4 раза выше, чем у девочек.

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Маковецкая Галина Андреевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета

Мазур Лилия Ильинична — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета

Балашова Елена Анатольевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета
443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Базранова Юлия Юрьевна — к.м.н., врач высшей категории, врач-нефролог Медицинского центра «Здоровые дети»
443041 Самара, ул. Никитинская, д. 79

Точную локализацию инфекции порой установить трудно, поэтому, особенно у детей раннего возраста, наиболее часто применяется диагноз N39.0 «Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации». Однако у детей более старшего возраста предпочтительным является уточнение диагноза после обследования пациента. Необходимо отметить, что диагноз «Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации» подразумевает исключение вовлечения в воспалительный процесс ткани почки [2].

По предложению Европейской ассоциации урологов (2011) возможна классификация инфекций мочевых путей по степени тяжести и по частоте возникновения [3]. По частоте все инфекции мочевыводящих путей можно разделить на первый и повторный эпизод. При этом повторный эпизод может быть результатом неразрешенной бактериурии, бактериально-персистирования и реинфекции. Неразрешенная бактериурия связана с применением субоптимальных доз антибактериальных препаратов, несоблюдением режима лечения, резистентностью возбудителя.

Бактериальное персистирование может быть обусловлено формированием очага персистирующей инфекции в мочевыводящих путях. Реинфекция представляет собой новый эпизод инфекции с новым возбудителем.

Преимущество такого подхода к инфекциям мочевыводящих путей заключается, на наш взгляд, в обязательном анализе причины возникновения повторного эпизода инфекции и соответствующей корректировке тактики ведения пациента.

Клинически все эпизоды инфекции мочевых путей классифицируются на легкие и тяжелые. **Легкая степень тяжести** устанавливается при незначительном повышении температуры тела, незначительной дегидратации и возможности орального приема жидкости, хорошей комплаентности режиму лечения. **Тяжелая степень тяжести** подразумевает лихорадку выше 39°C, упорную рвоту, выраженную дегидратацию и невозможность соблюдения режима лечения. Выделение степени тяжести связано с выбором тактики ведения больных: легкие эпизоды инфекции ведутся амбулаторно, дети с тяжелой инфекцией мочевых путей нуждаются в госпитализации в стационар.

Ведущая причина развития циститов — бактериальная инфекция (*Escherichia coli* — до 49–90%, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и др.) [4]. Для детей первого года жизни значимым патогеном является *Streptococcus* группы В [4].

В настоящее время происходят изменения свойств самих возбудителей инфекции мочевых путей, выработка факторов устойчивости к антимикробным препаратам [5]. Формы существования микробов в виде пленки затрудняют ведение пациентов, особенно с хронической персистирующей и часто рецидивирующей инфекцией [6].

К неинфекционным этиологическим факторам циститов относятся оксалатно-кальциевая кристаллурия, уратурия, фосфатурия, прием лекарственных средств (сульфаниламиды, цитостатики), воздействие токсичных и химических веществ, радиации [7]. Нарушения регулярного и полного опорожнения мочевого пузыря, целостности эпителия слизистой оболочки, детрузора, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, снижение местной иммунной защиты способствуют развитию воспаления мочевого пузыря [8]. Активная половая жизнь взрослой женщины, ранняя сексуальная активность девочек-подростков приводят к инфицированию пациенток [9].

Диагностика инфекции мочевыводящих путей основана на выявлении лейкоцитурии и бактериурии [10].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям Союза педиатров России, изолированная пиурия, бактериурия или положительный нитратный тест у детей в возрасте до 6 мес не являются достоверными признаками инфекции мочевых путей [10]. В качестве диагностического метода рекомендуется проведение клинического анализа мочи с подсчетом количества

лейкоцитов, эритроцитов и определением нитратов. В то же время существуют исследования, которые показывают высокую эффективность тест-полосок (определение нитритов и лейкоцитарной эстеразы) как скрининг-метода у детей первых 3 мес жизни с лихорадкой для диагностики инфекции мочевыводящих путей [11].

Европейская ассоциация урологов предлагает дифференцированный подход к оценке бактериурии в зависимости от метода забора мочи [3]. При проведении надлобковой пункции диагностическим является обнаружение любого количества микроорганизмов, при заборе мочи катетером — более 1000–50 000 КОЕ/мл, при посеве средней порции мочи — более 10⁴ КОЕ/мл при наличии клинических проявлений инфекции мочевыводящих путей или более 10⁵ КОЕ/мл при асимптоматичном течении. В связи с тем, что надлобковая пункция и катетеризация мочевого пузыря с диагностической целью в амбулаторных условиях в РФ не применяются, целесообразно пользоваться диагностическими критериями, рекомендованными Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей (2015): диагноз инфекции мочевыводящих путей наиболее вероятен при выявлении лейкоцитурии более 25 в 1 мкл или более 10 в поле зрения и бактериурии более 100 000 КОЕ/мл [10].

Помимо бактериурии, на фоне инфекции мочевых путей иногда в общем анализе мочи можно обнаружить асимптоматическую бактериурию — состояние, когда при полном отсутствии клинических признаков заболевания выявляется более 10⁵ КОЕ микроорганизмов одного вида, выросших при посеве 1 мл мочи, взятой из средней порции струи мочи, или 10³ и более КОЕ при посеве 1 мл мочи, взятой катетером, или любое количество КОЕ при посеве 1 мл мочи, полученной путем надлобковой пункции мочевого пузыря. Наличие бактерий в общем анализе мочи не является достоверным критерием бактериурии. Асимптоматическая бактериурия обычно лечения не требует. Однако низкая бактериурия может быть результатом большого приема жидкости (бактериурия «разведения»), медленного роста некоторых уропатогенных штаммов (*S. saprophyticus*), что может отражать начальный этап инфекции мочевыводящих путей. Выявление «малой» бактериурии у мальчиков является клинически значимым признаком инфекции, поскольку «контаминация мочи» для них нетипична [12].

Лечение инфекции мочевыводящих путей направлено на устранение симптомов и бактериурии при первом эпизоде инфекции, предотвращение рецидивов, предотвращение склерозирования почечной паренхимы и коррекцию аномалий развития мочевой системы.

При остром цистите с макрогематурией и неудержанием мочи лечение острой фазы рекомендовано проводить в стационаре, как и рецидивы инфекций нижних мочевых путей, требующие углубленного обследования, — в уро- или нефрологическом стационаре.

При остром цистите и обострении хронического цистита исключаются острые, пряные блюда, специи. Показаны молочно-растительные продукты, фрукты, йогурты. Ребенку рекомендуется обильное питье (слабощелочные минеральные воды, клюквенные морсы, компоты). Увеличение диуреза, режим частого мочеиспускания способствуют механическому вымыванию продуктов воспаления из мочевого пузыря. Кроме того, слабощелочные минеральные воды («Арзни», «Смирновская», «Славянская», «Волжанка» и др.) за счет содержащихся в них микроэлементов (кобальт, бром, йод и др.) оказывают и противовоспалительное, и спазмолитическое действие. Показано общее тепло, сухое тепло на область мочевого пузыря, «сидячие» ванны при температуре не выше 37,5°C с использованием противовоспалительных (антисептических) трав: ромашки, зверобоя, шалфея, дубовой коры [7].

Из антибактериальных лекарственных средств при цистите предпочтение отдается препаратам, создающим максимальную концентрацию в мочевом пузыре. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям, препаратами выбора в амбулаторном лечении инфекций мочевыводящих путей являются амоксициллин + клавулановая кислота, цефиксим, цефуроксим аксетил, цефтибутен, ко-тримоксазол и фуразидин [10].

Нефторированные хинолоны (производные налидиксовой кислоты, пипемидиновой кислоты, производные 8-оксихинолона) демонстрируют низкую эффективность из-за невысокой концентрации в крови и большой частоты резистентности возбудителей [13].

Препарат фурамаг (фуразидина калиевая соль в сочетании с магнием карбонатом основным) показал высокую биодоступность, эффективность и безопасность в качестве монотерапии инфекции нижних мочевых путей [14–16].

Цель исследования – оценить возможность применения фурамага в качестве стартовой монотерапии неосложненной инфекции мочевых путей в амбулаторных условиях.

Характеристика детей и методы исследования

Всего в исследование вошли 122 ребенка в возрасте от 3 до 15 лет с установленным диагнозом инфек-

ции мочевыводящих путей, наблюдавшихся в амбулаторных условиях.

Критерии включения: возраст 3 года и старше, клинико-лабораторные признаки цистита (лейкоцитурия >10 в поле зрения, бактериурия >10⁴ КОЕ при посеве мочи на стерильность, дизурические явления), первый эпизод инфекции мочевых путей по данным амбулаторной карты и расспроса, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: вовлечение в инфекционный процесс почечной ткани (лихорадка выше 38,5°C, симптомы интоксикации, боли в пояснице, животе, повышение уровня С-реактивного белка более 20 мг/л и СОЭ более 25 мм/ч в крови, нарушение тубулярных функций почки, увеличение или уменьшение эхогенности почек при ультразвуковом исследовании, нарушение корко-мозговой дифференцировки, утолщение лоханки), возраст до 3 лет (так как обязательным критерием включения в исследование было наличие дизурических явлений), рецидивирующий процесс, вторичный цистит.

Дети были разделены на две группы, сопоставимые по полу и возрасту (см. таблицу). Дети 1-й группы ($n=62$) получали пероральную антибактериальную терапию (амоксициллин + клавулановая кислота 50 мг/кг в сутки по амоксициллину в течение 5 дней) с дальнейшим переходом на прием уросептиков (нитрофурановые препараты, производные налидиксовой, пипемидиновой и оксолиновой кислот); дети 2-й группы ($n=60$) получали монотерапию фурамагом (5 мг/кг в сутки в течение 7–10 дней).

Результаты и обсуждение

При поступлении под наблюдение дети предъявляли жалобы на частые и болезненные мочеиспускания, боли в области мочевого пузыря и изменения в общем анализе мочи (лейкоцитурия – от 10–15 до 50 лейкоцитов в поле зрения, бактериурия, реже микрогематурия – единичные свежие эритроциты в поле зрения). При императивных позывах дети отмечали отсутствие мочеиспускания, выделения мочи.

В анамнезе жизни пациентов не было каких-либо хронических заболеваний. В семейном анамнезе было указание на перенесенный пиелонефрит в дет-

Таблица Распределение детей групп сравнения по возрасту и полу, абс. (%)

Признак	1-я группа ($n=62$)	2-я группа ($n=60$)
Пол		
Мальчики	4 (6,5)	3 (5,0)
Девочки	58 (93,5)	57 (95,0)
Возраст		
3–7 лет	34 (54,8)	35 (58,3)
8–10 лет	21 (33,9)	18 (30,0)
11 лет и старше	7 (11,3)	7 (11,7)

стве матерями детей и/или наличие инфекции мочевыводящих путей во время беременности (в 11% случаев). Инфекция мочевыводящих путей у наблюдавшихся детей обычно развивалась на фоне или в ближайшее время после перенесенного интеркуррентного заболевания — ОРВИ, бронхита, ангины, пневмонии, а также после охлаждения.

Всем детям проведен посев мочи на стерильность. В обеих группах основным возбудителем инфекции являлась *E. coli* (56,5% в 1-й группе и 61,6% во 2-й группе). Отмечен достаточно высокий процент отрицательных результатов: 38,7% ($n=24$) в 1-й группе и 33,3% ($n=20$) во 2-й группе, что может быть объяснено забором мочи после начала антибактериальной терапии. Кроме того, часть бактерий, входящих в микробиоту и вызывающих заболевания у человека, относится «к пока не культивируемым бактериям» в стандартных условиях и может быть выделена метагеномным анализом [17]. Такие патогены, как *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus spp.* в совокупности составили около 5% в обеих группах.

Помимо признаков инфекционного процесса у 12 (19,4%) детей в 1-й группе и 13 (21,7%) во 2-й группе в общем анализе мочи была обнаружена оксалурия.

У 5 (8,3%) девочек 2-й группы были выявлены признаки вульвиты, вульвовагинита, сопутствующие инфекции мочевых путей. Все пациентки были консультированы детским гинекологом, воспалительный процесс в наружных гениталиях девочек как самостоятельное заболевание был исключен. Помимо лечения инфекции мочевыводящих путей, всем девочкам была назначена местная терапия водорастворимым фуразидином калия (фуразол) с положительным эффектом.

Эффективность терапии оценивалась трехкратно: на 3, 7 и 10-й дни от начала терапии. **Критерии эффективности:** купирование дизурии, поллакиурии, нормализация анализов мочи, исчезновение бактериурии.

К 3-му дню от начала лечения у более чем половины больных обеих групп исчезли дизурия, учащенные мочеиспускания (у 66,1% в 1-й группе и 71,7% во 2-й

группе). К 7-му дню исчезновение дизурических явлений отмечалось у 100% детей обеих групп.

К 10-му дню общий анализ мочи нормализовался в обеих группах, отсутствовала лейкоцитурия и бактериурия, за исключением одного ребенка 2-й группы, у которого после кратковременного исчезновения продолжала рецидивировать лейкоцитурия. В дальнейшем у этого ребенка была проведена цистоскопия и выявлен гранулярный цистит. Побочных эффектов в обеих группах детей отмечено не было.

Необходимо также отметить, что у 13 из 25 пациентов с оксалурией к 10-му дню терапии сохранялась кристаллурия в общем анализе мочи (у 14,5% в 1-й группе и 6,7% во 2-й группе). С учетом роли инфекции мочевыводящих путей в образовании конкрементов, особенно так называемых струвитных и оксалатно-кальциевых камней, такие дети нуждаются в тщательном диспансерном наблюдении в течение не менее года и назначении противооксалатной диеты.

Таким образом, значимых различий в эффективности применения монотерапии или комплексной терапии не выявлено. Стартовая монотерапия фурамагом (фуразидин калия) в дозе 5 мг на 1 кг массы тела в сутки в 3 приема показала, что при своевременном ее назначении можно добиться положительного результата лечения в те же сроки, что и при использовании комплекса препаратов, включая антибиотики. Оценка эффективности терапии проводится на 7–10-й день от начала лечения. Возможность применения фурамага в монотерапии инфекций мочевых путей у детей снижает лекарственную нагрузку на организм ребенка при сохранении высоких результатов лечения. Отсутствие влияния фурамага на облигатную флору снижает риск побочных эффектов. При сохранении мочевого синдрома в виде рецидивирования лейкоцитурии, помимо усиления антибактериальной терапии (добавление к терапии антибиотиков), необходимо провести обследование в урологической клинике с применением эндоскопических методов.

Конфликт интересов не представлен.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Маргиева Т.В., Комарова О.В., Вашурина Т.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению инфекций мочевыводящих путей у детей. Педиатрическая фармакология 2016; 1: 17–21. (Margieva T.V., Komarova O.V., Vashurina T.V. et al. Recommendations on diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2016; 1: 17–21. (in Russ.))
2. Григорьев К.М. Педиатрия. Руководство по диагностике и лечению. М: МЕДпресс-информ 2015; 365. (Grigorev K.M. *Pediatrics. Recommendations on diagnostics and treatment*. Moscow: Medpress-inform 2015; 365. (in Russ.))
3. European association of urologists. Urological infections. 2011; <http://uroprof.com/eau/>
4. Chon C., Lai F., Shortliffe L.M. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin N Am* 2001; 48: 6: 1443.
5. Каюков И.Г. Этиопатогенетические основы антибактериальной терапии и профилактики инфекций мочевых путей. Терапевтический архив 2015; 11: 1–22. (Kajukov I.G. Aetiopathogenic basis for antibacterial therapy and prophylactics of urinary tract infections. *Terapevticheskij arkhiv* 2015; 11: 1–22. (in Russ.))
6. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. 2014; <http://www.uro-so.ru/Prezentacii/Perepanova.pdf> (The antimicrobial therapy and prophylaxis of infections of kidneys, urinary tract and male genitals. Russian national recommendations. 2014; <http://www.uro-so.ru/Prezentacii/Perepanova.pdf>.)
7. Болезни органов мочевой системы у детей. Под ред. Г.А. Маковецкой, М.С. Игнатовой, Л.И. Мазур. Сама-

- па: Асгард, 2015; 221. (Urinary tract diseases in children. G.A. Makovetskaya, M.C. Ignatova, L.I. Mazur (Eds). Samara: Asgard, 2015; 221. (in Russ.))
8. *Пугачев А.Г.* Детская урология. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 831. (Pugachev A.G. Pediatric urology. Moscow: GEOTAR-Media 2009; 831. (in Russ.))
9. *Лоран О.Б., Синякова Л.А.* Современная антибиотикотерапия инфекции нижних мочевых путей у женщин в схемах и таблицах. Пособие для врачей. М: МИА 2016; 35. (Loran O.B., Sinjakova L.A. Current antimicrobial therapy of woman's low urinary tract infections in charts and tables. Recommendations for doctors. Moscow: MIA 2016; 35. (in Russ.))
10. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей. 2015; <http://www.pediatr-russia.ru/news/recomend> (Ministerstvo zdorovookhraneniya Rossijskoj Federatsii, Soyuz pediatrov Rossii. Federal clinical recommendations about delivery of health care to children with an infection of urinary tract. 2015; <http://www.pediatr-russia.ru/news/recomend> (in Russ.))
11. *Glismeyer E.W., Korgenski K., Wilkes J. et al.* Dipstick Screening for Urinary Tract Infection in Febrile Infants. Pediatrics 2014; 133: e1121–e1127.
12. *Franz M., Horl W.* Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. I: Pathophysiology and diagnostic techniques. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 11: 2746–2753.
13. *Чугунова О.Л., Шумихина М.В., Думова С.В.* Современные представления об инфекции органов мочевой системы у новорожденных и детей раннего возраста. Эффективная фармакотерапия 2013; 42: 38–45. (Chugunova O.L., Shumikhina M.V., Dumova S.V. Current overview of the urinary system infection in newborns and infants. Effektivnaya farmakoterapiya 2013; 42: 38–45. (in Russ.))
14. *Бронская Г.М., Вдовиченко В.П., Коршак Т.А. и др.* Нитрофураны в лечении инфекций мочевыводящих путей. Проблемы здоровья и экологии 2011; 2: 28: 28–32. (Bronskaja G.M., Vdovichenko V.P., Korshak T.A. et al. Nitrofurans in the treatment for urinary tract infections. Problemy zdorov'ya i ehkologii 2011; 2: 28: 28–32. (in Russ.))
15. *Мальцев С.В., Михайлова Т.В., Мустакимова Д.Р. и др.* Состояние парциальных функций почек при хроническом пиелонефрите у детей и новые возможности противорецидивной терапии. Рос вестн перинатол и педиатр 2011; 4: 1–5. (Malcev S.V., Mihajlova T.V., Mustakimova D.R. et al. Partial renal functions levels in children with chronic pyelonephritis and new opportunities of preventive treatment. Ros vestn perinatol i pediater 2011; 4: 1–5. (in Russ.))
16. *Вялова А.А., Годиенко Л.М., Зыкова Л.С. и др.* Применение противовоспалительной терапии при инфекции мочевой системы у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 60: 6: 66–72. (Vjalkova A.A., Godienko L.M., Zyкова L.S. et al. The use of anti-inflammatory therapy in urinary tract infections. Ros vestn perinatol i pediater 2015; 60: 6: 66–72. (in Russ.))
17. *Тец Г.В., Тец В.В., Ворошилова Т.М.* Метагеномный анализ проб при цистите. Урология 2016; 1: 39–44. (Tec G.V., Tec V.V., Voroshilova T.M. Metagenomic analyzes of samples in cystitis. Urologiya 2016; 1: 39–44. (in Russ.))

Поступила 06.09.16
Received on 2016.09.06

Лечение и профилактика рецидивов пиелонефрита с кристаллурией у детей

Н.И. Аверьянова¹, Л.Г. Балуева²¹ГБОУ «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России;²Детская городская клиническая больница № 9 им П.И. Пичугина, Пермь, Россия

Treatment and prevention of recurrent pyelonephritis with crystalluria in children

N.I. Averyanova¹, L.G. Balueva²¹Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia;²P.I. Pichugin City Children's Clinical Hospital Nine, Perm, Russia

Приводится схема ведения детей с хроническим пиелонефритом, протекающим на фоне метаболических нарушений в виде уратной и оксалатной кристаллурии. В реабилитации этого контингента больных большое место постоянно должна занимать диетотерапия, питьевой режим, регулярные курсы минеральной воды. В период обострения терапия назначается по общепринятой схеме: антибиотики и уросептики (фурамаг), затем препарат канефрон. Осуществляется противорецидивное лечение фурамагом и канефроном при интеркуррентных заболеваниях и подготовке к прививкам. Использование этой схемы приводит к уменьшению количества рецидивов пиелонефрита и снижению уровня кристаллурии у детей.

Ключевые слова: дети, лечение, пиелонефрит, кристаллурия.

Для цитирования: Аверьянова Н.И., Балуева Л.Г. Лечение и профилактика рецидивов пиелонефрита с кристаллурией у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 104–108. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–104–108

The paper gives a management scheme for children with chronic pyelonephritis in the presence of metabolic disorders as urate and oxalate crystalluria. Diet therapy, a drinking regime, and regular courses of mineral water should constantly figure prominently in the rehabilitation of this contingent of patients. In the exacerbation period, therapy is used according to the conventional regimen: antibiotics and uroseptics (furamag), followed by canephron. Anti-recurrent treatment with furamag and canephron is used in intercurrent diseases and during preparation for vaccination. This regimen leads to reductions in the recurrence rate of pyelonephritis and in the prevalence of crystalluria in children.

Key words: children, treatment, pyelonephritis, crystalluria.

For citation: Averyanova N.I., Balueva L.G. Treatment and prevention of recurrent pyelonephritis with crystalluria in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 6: 104–108 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–6–104–108

В настоящее время в России распространенность пиелонефрита у детей, по данным разных авторов, составляет от 4,8 до 35,1 на 1000 [1–3] и наблюдается рост числа детей с метаболическими нарушениями, наиболее часто встречаются расстройства обмена щавелевой и мочевой кислот, которые обладают свойствами кристаллизоваться и повреждать почку [4–6]. Повышение их уровня в моче приводит к формированию интерстициальных повреждений, абактериальному интерстициальному нефриту, а наложение инфекции ухудшает их течение [6–8]. Поэтому пиелонефрит у детей, страдающих дисметаболизмом с кристаллурией, следует рассматривать как два взаимосвязанных процесса: кристаллурия, повреждающая сосуды почки и нефрон и предрасполагающая к присоединению инфекции, и инфекционный агент, способствующий формированию очагов

склерозирования в паренхиме, что со временем ведет к снижению функции и формированию хронической болезни почек [9–11].

В настоящее время распространенность кристаллурии в детской популяции в неэндемичных районах составляет 32%, а в экологически неблагоприятных достигает 47%, на долю оксалатной кристаллурии приходится 68–71%, уратной – 9–15%, фосфатурии – 9–10% и на другие – от 3 до 5% [3, 5]. В связи с рецидивирующим течением инфекций мочевой системы, прежде всего пиелонефрит, протекающих в сочетании с обменными нарушениями, проявляющимися кристаллурией, назрела необходимость совершенствования схем лечения и профилактики рецидивов.

Нами опробована и внедрена хорошо зарекомендовавшая себя схема ведения этой категории больных. Лечение и профилактика рецидивов проводится в отношении как микробно-воспалительного процесса, так и имеющихся у ребенка дисметаболических нарушений.

Важнейшим элементом лечения и реабилитации больных является диетотерапия. При **оксалатной кристаллурии** из рациона **исключаются** жирные сорта мяса, студни, печень, птица, грибы, соленая рыба, маринады, майонез, свекла, листовые салаты, перец сладкий, шпинат, кислые сорта фруктов

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Аверьянова Наталья Ивановна – д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и сестринского дела в педиатрии Пермского государственного медицинского университета им. ак. Е.А. Вагнера

614007 Пермь, ул. 25 Октября, д. 42

Балуева Лариса Геннадьевна – к.м.н., врач-нефролог детской городской клинической больницы № 9 им. П.И. Пичугина

614007 Пермь, ул. Тимирязева, д. 57

ФУРАМАГ®

(Furazidinum kalium)

Капсулы 25 и 50 мг №30

ФУРАМАГ
стандарт
лечения
НИМП*

Открыт
лечебный
эффект
нитрофуранов
1943

- ✓ Эффективная терапия инфекций мочевой системы
- ✓ Низкий уровень резистентности уропатогенов**
- ✓ Повышенный профиль безопасности

Стандарты вне времени

* НИМП – неосложненные инфекции мочевых путей

** Российские национальные рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» 2015

и ягод, газированные напитки. Ограничиваются: помидоры, крепкий чай, молоко, яйцо, сосиски, кукуруза, морковь, натуральные соки прямого отжима. **Разрешаются:** все крупы, нежирные сорта мяса, картофель, капуста, бананы, груши, компоты из сладких фруктов, хлеб (пшеничный, ржаной), мармелад, пастила. При **уратной кристаллурии** из рациона **исключаются** бульоны, жирные, острые блюда, копчености, маринады, горох, фасоль, кислые сорта фруктов и ягод, газированные напитки, шоколад. **Ограничиваются:** жирные сорта мяса, язык, рыба, сливочное масло, баклажаны, натуральные соки прямого отжима, торты, мед. **Разрешаются:** все виды круп, хлеб пшеничный и ржаной, выпечка, растительное масло, картофель, кабачки, тыква, бананы, персики, молоко и кисломолочные продукты, некрепкий чай, сахар, варенье из сладких ягод и фруктов.

Не меньше внимание должно уделяться питьевому режиму с обязательным назначением минеральной воды с целью усиления диуреза, уменьшения болевого синдрома, облегчения отхождения солей [4, 12]. Минеральная вода детям назначается как в фазу ремиссии, так и при обострении заболевания с момента поступления в стационар. Курс 21–24 дня, прием за 30 мин до еды, 3 раза в день, из расчета 5 мл на 1 кг массы на прием, не более 200 мл на разовый прием [13, 14].

Нами обычно используется лечебно-столовая минеральная вода «Ключи», которая относится к сульфатно-магниево-кальциевой группе, имеет малую степень минерализации ($2,4 \text{ г/дм}^3$), $\text{pH}=7,3$. Содержание катионов магния $100\text{--}200 \text{ мг/дм}^3$, кальция — $400\text{--}650 \text{ мг/дм}^3$, натрия+калия — 500 мг/дм^3 ; анионный состав: гидрокарбонат — $300\text{--}400 \text{ мг/дм}^3$, хлориды — $100\text{--}500 \text{ мг/дм}^3$; сульфат-ионы — $1300\text{--}200 \text{ мг/дм}^3$. Можно с успехом использовать близкие по составу минеральные воды «Славяновская», «Смирновская», «Обуховская» [5].

В острую фазу заболевания назначается полупостельный режим (на период выраженной активности микробно-воспалительного процесса), строгая диета, увеличение количества жидкости в 1,5–2 раза (минеральная вода, питьевая вода, клюквенный и брусничный морсы, компоты, ягодно-фруктовые напитки, некрепкий чай) с целью снижения интоксикации, механической очистки почек, снижения побочных эффектов от антибиотиков. Большое значение имеет частое и полное опорожнение мочевого пузыря (каждые 2–3 ч в зависимости от возраста) и профилактика запоров.

Антибиотикотерапия проводится по общепринятому протоколу. Выбор лекарственных средств основывается на знаниях этиологической характеристики наиболее вероятных возбудителей и их потенциальной чувствительности к препаратам (эмпирическая терапия), используют цефалоспорины III–IV поко-

ления (цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон), которые обладают высокой активностью в отношении грамотрицательной флоры. Эффективны и препараты аминогликозидового ряда (амикацин).

При высокой активности процесса стартовой терапией является парентеральное введение антибиотиков, курс 3–7 дней. В период стихания активности воспалительного процесса ребенок переводится на пероральный прием препаратов (ступенчатая терапия), назначаются антибиотики, которые хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта: «защищенные» пенициллины (амоксциллин/клавулановая кислота), цефалоспорины (цефиксим, цефуросим), курс 5–7 дней. При невысокой активности процесса антибиотиков можно сразу назначать перорально. Больной должен получать антибиотики до полной санации мочи. Общий курс антибиотикотерапии при 1-й степени активности обычно составляет 10 дней, при 2–3-й степени — 12–14 дней [15–17].

После окончания антибиотикотерапии больные переводятся на пероральный прием нитрофуранов, средняя продолжительность курса составляет 14 дней. Препаратом выбора на сегодня мы считаем фурамаг, представляющий комбинацию фуразидина калия и карбоната магния основного в соотношении 1:1. Препарат обладает более высокой биодоступностью в отличие от других нитрофуранов, он нарушает окислительно-восстановительные реакции в микробной клетке, разрушает микробную стенку и цитоплазматическую мембрану. Многонаправленный механизм действия фурамага обеспечивает отсутствие к нему резистентности. Максимальная концентрация в крови достигается через 3 ч после приема и поддерживается на достаточно высоком уровне в течение 6 ч. Благодаря наличию в составе фурамага карбоната магния основного обеспечивается лучшее всасывание фуразидина в кишечнике, что увеличивает его концентрацию в крови, а затем в моче. Магний благоприятно влияет на функцию эндотелия, участвует в метаболизме соединительной ткани, ионы магния связывают в моче около 40% щавелевой кислоты. Магний является физиологическим антагонистом кальция, ингибирует процессы кристаллизации [18]. Фурамаг, в отличие от других антибактериальных средств, не влияет на нормальную флору организма, что дополнительно обеспечивает его высокую безопасность, возможность длительного применения и отсутствие необходимости включения в схему терапии препаратов, восстанавливающих облигатную флору. Нежелательных явлений при приеме фурамага мы практически не наблюдали. Фурамаг выпускается в капсулах по 25–50 мг, детям назначается из расчета 5 мг на 1 кг массы тела в сутки (суточная доза не более 200 мг), в 1–2 приема, после еды, запивая большим количеством жидкости.

После окончания курса фурамага, а при высокой степени активности одновременно с ним, назначают растительный препарат Канефрон Н, оказывающий

диуретическое, противовоспалительное, спазмолитическое, нефропротекторное, снижающее кристаллизацию действие. Курс составляет от 2 до 4 нед [19, 20].

При непрерывно рецидивирующем пиелонефрите рекомендуется поддерживающая терапия, т.е. длительный прием уросептиков в течение 1–6 мес в разовой дозе на ночь. Обычно это фурамаг в сочетании с канефроном.

Дети с этой патологией должны обязательно состоять на диспансерном учете с тщательным контролем за лабораторными показателями и регулярно получать противорецидивное лечение (фурамаг, канефрон). Основной целью диспансерного наблюдения является профилактика обострений и максимально длительное сохранение ремиссии [21, 22]. Большое значение придается приверженности пациента и родителей выполнению всех назначений. **Основные задачи и механизмы продления периода ремиссии:**

- постоянное соблюдение диеты и питьевого режима;
- соблюдение режима «регулярных» мочеиспусканий, частое и полное опорожнение мочевого пузыря и профилактика запоров, как образ жизни, правильная личная гигиена (подмывание спереди назад, исключение использования шампуней, пенных ванн, антисептиков);

- профилактика интеркуррентных заболеваний, а при их возникновении проведение противорецидивной терапии;
- выявление и санация очагов инфекции;
- обследование на гельминты, при обнаружении санация;
- коррекция дисбиоза кишечника;
- проведение прививок на фоне противорецидивной терапии;
- исследование общего анализа мочи по плану диспансеризации, после каждого интеркуррентного заболевания и прививок;
- санаторно-курортное оздоровление;
- исключение переохлаждения, одежда по сезону;
- выявление причин нарушения пассажа мочи: пороков развития, пузырно-мочеточникового рефлюкса, цистита;
- решение вопроса о возможности хирургического лечения.

Наше наблюдение в течение 5 лет за 130 детьми показало эффективность этой схемы реабилитации как в лечении и профилактике рецидивов пиелонефрита, так и в снижении выраженности у детей метаболических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Коровина Н.А., Захарова И.И. Мумладзе Э.Б. и др. Диагностика пиелонефрита у детей. М: МЗ РФ 2011; 44. (Korovina N.A., Zakharova I.N., Mumladze E.B. et al. Diagnosis of pyelonephritis in children. Moscow: The Health Ministry, 2011; 44. (in Russ.))
2. Балуева Л.Г., Аверьянова Н.И. Распространенность и факторы риска кристаллурии у детей, проживающих в городе Перми. Фундаментальные исследования 2013; 9: 795–798. (Balueva L.G., Averyanova N.I. Morbidity and risk factors of crystalluria in children living in Perm. Fundamental'nye issledovaniya 2013; 9: 795–798. (in Russ.))
3. Игнатова М.А. Детская нефрология. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и допол. М: МИА 2011; 696. (Ignatova M.A. Pediatric Nephrology. Guide for physicians. Moscow: MIA 2011; 696. (in Russ.))
4. Длин В.В., Игнатова М.С., Османов И.М. и др. Дismetabolicheskie нефропатии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 5: 36–44. (Dlin V.V., Ignatova M.S., Osmanov I.M. et al. Dysmetabolic nephropathy in children. Ros vestn perinatol i pediatri 2012; 5: 36–44. (in Russ.))
5. Балуева Л.Г. Клинико-лабораторные особенности пиелонефрита, протекающего с кристаллурией у детей, и усовершенствование методов лечения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2014; 24. (Balueva L.G. Clinical and laboratory features of pyelonephritis flowing with crystalluria in children, and the improvement of treatment methods. Avtoref. diss. ... k.m.n. Perm, 2014; 24. (in Russ.))
6. Belostotsky R., Seboun E., Idelson G. Mutations in DHPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. Am J Hum Genet 2010; 87: 3: 392–399.
7. Copelovitch L. Urolithiasis in children: medical approach. Pediatr Clin North 2012; 59: 4: 881–896.
8. Папаян А.В. Клиническая нефрология детского возраста. СПб: «Левша. Санкт-Петербург» 2008; 600. (Papayan A.V. Clinical pediatric nephrology. Saint-Petersburg: «Levsha. Saint Petersburg», 2008; 600. (in Russ.))
9. Мальцев С.М., Михайлова Т.В., Мустакимова Д.Р. и др. Состояние парциальных функций почек при хроническом пиелонефрите у детей и новые возможности противорецидивной терапии. Рос вестн перинатол и педиатр 2011; 4: 1–5. (Mal'tsev S.M., Mikhailov T.V., Mustakimova D.R. et al. The state of partial kidney function in chronic pyelonephritis in children and new opportunities preventive treatment. Ros vestn perinatol i pediatri 2011; 4: 1–5. (in Russ.))
10. Kolz M., Johnson T., Sanna S. et al. Meta-Analysis of 28,141 Individuals Identifies Common Variants within Five New Loci That Influence Uric Acid Concentrations. PloS Genet 2009; 5: 6: e1000504.
11. Berglund K., Fredric L., White M.D. et al. Urine risk factors in children with calcium kidney stones and their siblings. Kidney Int 2012; 8: 11: 114–148.
12. Аверьянова Н.И., Балуева Л.Г. Динамика кристаллурии у детей в процессе лечения обострения хронического пиелонефрита. Фундаментальные исследования 2013; 2: 13–15. (Averyanova N.I., Balueva L.G. Dynamics of crystalluria in children in the process of treatment of chronic pyelonephritis exacerbation. Fundamental'nye issledovaniya 2013; 2: 13–15. (in Russ.))
13. Siener R., Jahn A. Influence of a mineral water rich in calcium, magnesium and bicarbonate on urine composition the risk of calcium oxalate crystallization. Eur J Clin Nutr 2004; 58: 2: 270–276.
14. Лебедева Г.В. Использование минеральной воды «Серебряный ключ» в комплексном лечении детей с хроническим пиелонефритом и дismetabolichesкими нефропатиями. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Барнаул 2010; 23. (Lebedeva G.V. The use of mineral water «Silver Key»

- in the complex therapy of children with chronic pyelonephritis and dismetabolic nephropathy. Avtoref. diss. ... k.m.n. Barnaul 2010; 23. (in Russ.))
15. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. и др. Фармакотерапия инфекции мочевой системы у детей. Часть 1. Антимикробная терапия внебольничной и госпитальной инфекции мочевой системы у детей. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2006; 100. (Korovina N.A, Zakharova I.N, Zaplatnikov A.L. et al. Pharmacotherapy of urinary tract infections in children. Part 1: Antimicrobial treatment of community-acquired and nosocomial infections of the urinary system in children. Moscow: "MEDPRAKTIKA-M" 2006; 100. (in Russ.))
 16. Вялкова А.А. Обоснование клинико-микробиологических подходов к лечению и профилактике рецидивов пиелонефрита у детей. Педиатр фармакол 2009; 6: 2: 94–98. (Vyalkova A.A. Justification clinical and microbiological approaches to treatment and prevention of recurrence of pyelonephritis in children. *Pediatr farmakol* 2009; 6: 2: 94–98. (in Russ.))
 17. Эрман М.В. Лечение инфекции мочевой системы у детей. Клин нефрол 2011; 4: 16–19. (Erman M.V. Treatment of urinary tract infection in children. *Klin nefrol* 2011; 4: 16–19. (in Russ.))
 18. Аверьянова Н.И., Балуева Л.Г., Иванова Н.В. Сравнительная эффективность препаратов нитрофуранового ряда в терапии пиелонефрита, протекающего на фоне кристаллурии, у детей. Тер архив 2013; 12: 75–78. (Averyanova N.I., Balueva L.G., Ivanova N.V. Comparative effectiveness of nitrofurantoin drug therapy of pyelonephritis affected by chrySTALLURIA in children *Ter arkhiv* 2013; 12: 75–78. (in Russ.))
 19. Длин В.В., Шатохина О.В., Османов И.М. и др. Эффективность Канефрона Н у детей с дисметаболической нефропатией с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Вестн педиатр фармакол и нутрициол 2008; 5: 4: 66–69. (Dlin V.V., Shatokhina O.V., Osmanov I.M. et al. Effectiveness of Canephron N in children with dysmetabolic nephropathy with oxalate-calcium crystalluria. *Vestn pediatr farmakol i nutritsiol* 2008; 5: 4: 66–69. (in Russ.))
 20. Козлова В.В. Клинико-этиопатогенетические особенности пиелонефрита у детей и пути повышения эффективности лечения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь 2007; 18. (Kozlova V.V. Clinical and etiopathogenic characteristics of pyelonephritis in children and ways to improve the effectiveness of treatment. Avtoref. diss. ... k.m.n. — Perm, 2007; 18. (in Russ.))
 21. Зоркин С.Н., Пинелис В.Г., Гусарова Т.Н. и др. К вопросу о профилактике рецидивов инфекции мочевых путей у детей. Рос мед журн 2006; 14: 12: 925–928. (Zorkin S.N., Pinelis V.G., Gusarov T.N. et al. On the issue of prevention of recurrence of urinary tract infections in children. *Ros med zhurn* 2006; 14: 12: 925–928. (in Russ.))
 22. Кириллов В.И., Богданова Н.А. Инфекция мочевой системы у детей: патогенетические сдвиги и их коррекция с целью профилактики обострений. Вopr соврем педиатр 2011; 10: 4: 1–5. (Kirillov V.I., Bogdanova N.A. Urinary-tract infection in children: pathogenetic changes and their correction in order to prevent relapse. *Vopr sovrem pediatr* 2011; 10: 4: 1–5. (in Russ.))

Поступила 20.09.16

Received on 2016.09.20

Оценка эффективности иммунорегуляторного пептида в комплексной терапии детей с пневмониями

С.В. Шабалина, А.В. Тутельян

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Evaluation of the efficacy of an immunoregulatory peptide in the combination therapy of children with pneumonia

S.V. Shabalina, A.V. Tutelian

Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance of Customer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia

Цель исследования — оценка эффективности иммунорегуляторного пептида в комплексной терапии пневмоний у детей. В исследование были включены дети с пневмонией (71 ребенок в возрасте от 1 года до 15 лет). Пациенты случайным образом (по дням недели) были разделены на две группы: 32 ребенка получали стандартную комплексную терапию, 39 детей в дополнение к стандартной терапии получали иммунорегуляторный пептид (действующее вещество аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин) в виде назального спрея в дозе 50 мкг. Эффективность препарата оценивалась по продолжительности и выраженности основных клинических симптомов заболевания, а также по уровню цитокинов и бактерицидного белка BPI. Установлена эффективность применения иммунорегуляторного пептида у больных пневмонией детей, поскольку уменьшалась длительность и выраженность основных клинических симптомов заболевания, а также нормализовались иммунологические показатели.

Ключевые слова: дети, пневмония, иммунорегуляторный пептид, цитокины, бактерицидный белок BPI, терапия.

Для цитирования: Шабалина С.В., Тутельян А.В. Оценка эффективности иммунорегуляторного пептида в комплексной терапии детей с пневмониями. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 109–112. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-109-112

Objective: to evaluate the efficacy of an immunoregulatory peptide in the combination therapy of pneumonia in children. The investigation included 71 children aged 1 to 15 years with pneumonia. According to the days of the week, the patients were randomized into 2 groups: 1) 32 children received standard combination therapy; 2) 39 children took an immunoregulatory peptide (the active ingredient was arginyl-alpha-aspartyl-lysyl-valyl-tyrosyl-arginine) as a nasal spray at a dose of 50 µg in addition to the standard therapy. The efficacy of the agent was evaluated by the duration and severity of the major clinical symptoms of the disease and the levels of cytokines and bactericidal/permeability-increasing protein. The immunoregulatory peptide was ascertained to be effective in treating children with pneumonia since it decreased the duration and severity of the major clinical symptoms and normalized immunological parameters.

Key words: children, pneumonia, immunoregulatory peptide, cytokines, bactericidal/permeability-increasing protein, therapy.

For citation: Shabalina S.V., Tutelian A.V. Evaluation of the efficacy of an immunoregulatory peptide in the combination therapy of children with pneumonia. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 6: 109–112 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-109-112

В современной педиатрической практике пневмония остается одной из наиболее актуальных проблем медицины. Это связано с широкой распространенностью заболевания и сохраняющейся высокой летальностью среди больных детей всех возрастных групп [1–3].

В России заболеваемость детей в возрасте от 1 мес до 15 лет составляет 4–7 на 1000. Заболеваемость повышается в периоды эпидемий гриппа и других ОРВИ [4]. При пневмониях высок риск развития осложнений. По мнению экспертов ВОЗ, пневмония является наиболее частой причиной смерти детей

в мире: так, в структуре смертности детей до 5 лет она составляет 17,5%, ежегодно унося жизни примерно 1,1 млн детей этой возрастной группы [5].

Ведущую роль в развитии воспалительного процесса при пневмониях играет не только степень вирулентности возбудителя, но и состояние защитных механизмов дыхательных путей, изменения локального и системного иммунитета и иммунопатологических реакций организма в целом [6]. В связи с неуклонно повышающимся уровнем инфекционной заболеваемости рекомендуется усилить внимание врачей к особенностям реакций иммунной системы больного ребенка и возможности коррекции ее отдельных звеньев с помощью современных иммуностропных препаратов [7, 8]. Среди всего многообразия биологически активных соединений с доказанной иммунорегуляторной активностью определенным интерес для практического применения в педиатрической практике представляет синтетический иммунорегуляторный гексапептид (аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин) [9].

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Тутельян Алексей Викторович — д.м.н., проф., зав. лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи Центрального НИИ эпидемиологии

Шабалина Светлана Васильевна — д.м.н., проф., вед. научн. сотр. лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи Центрального НИИ эпидемиологии

111123 Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

Иммунорегуляторный гексапептид синтезирован на основе естественного пептидного гормона вилочковой железы — тимопоэтина и содержит в качестве активной фармакологической субстанции гидрофильный гексапептид. Иммунорегуляторный гексапептид является эффективным иммунорегулятором, успешно применяемым при различных патологических состояниях [10–12].

Целью работы являлась оценка эффективности иммунорегуляторного пептида в виде назального спрея в комплексной терапии детей с пневмонией.

Характеристика детей и методы исследования

Обследован 71 больной ребенок с пневмонией в возрасте от 2 до 15 лет. Дети наблюдались в отделениях для респираторных инфекций и патологии ЛОР-органов Детской клинической больницы № 9 имени Г.Н. Сперанского г. Москвы.

Лабораторные исследования выполнялись в лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Все исследования проводились в строгом соответствии с требованиями биомедицинской этики на основании разрешения локального этического комитета, предусматривающего информированные согласия родителей пациентов на проведение исследований.

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст от 2 до 15 лет, рентгенологически подтвержденный диагноз внебольничной пневмонии, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии.

У 62 (87,3%) пациентов диагностирована среднетяжелая форма пневмонии, у 9 (12,7%) — тяжелая форма. При анализе выборки было отмечено, что более чем у половины пациентов — у 40 (56,3%) были выявлены неблагоприятные факторы: хронические заболевания, частые эпизоды острых респираторных заболеваний, прием антибактериальных препаратов в течение 3 мес, предшествующих заболеванию. Учитывая данные признаки, нами были выделены две группы пациентов: 31 (43,7%) пациент без отягощенного фона и 40 (56,3%) детей, имевших неблагоприятный фон развития болезни. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Кроме того, все больные при поступлении случайным образом были разделены на две группы: 32 (45,1%) ребенка получали стандартную комплексную этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию; 39 (54,9%) детей в дополнение к стандартной терапии получали иммунорегуляторный пептид в виде назального спрея в дозе 50 мкг, по одному впрыскиванию в каждую ноздрю, два раза в сутки от 5 до 10 дней. Средняя продолжительность применения иммунофана составила $7,6 \pm 2$ дня. Пациенты указанных групп были сопоставимы по возрасту, полу, активности клинических проявлений, характеру базовой терапии.

Комплексное клинко-иммунологическое обследование проводилось дважды — при поступлении больных в стационар и через 7–14 дней после начала лечения. Эффективность проводимой терапии оценивалась по продолжительности и выраженности основных клинических симптомов, а также по уровню цитокинов и бактерицидного белка (BPI). Известно, что уровень цитокинов, регулирующих функциональную активность различных типов клеток иммунной системы, может служить дополнительным критерием для оценки не только активности и тяжести патологического процесса, но и эффективности лечения [13–15]. К другим факторам, способным дать информацию о тяжести инфекционного процесса, относят бактерицидный протеин — BPI, принимающий участие в защите респираторного тракта от бактерий и вирусов при острых и хронических заболеваниях легких [16–19]. Уровень цитокинов и бактерицидного белка BPI определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение

Наблюдения больных в динамике показали, что у пациентов, получавших, наряду с комплексной терапией, иммунорегуляторный пептид, длительность основных клинических проявлений заболевания (лихорадка, интоксикация, кашель) была меньше, по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию (табл. 1).

При анализе динамики уровня цитокинов у наблюдавшихся детей было отмечено, что на фоне включения в стандартную терапию иммунорегуляторного пептида выявлялась тенденция к снижению показателей интерферона-гамма (INF- γ), менее выраженному росту уровня интерлейкина-6 (IL-6), а также к снижению уровня интерлейкина-10 (IL-10) в период реконвалесценции (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о том, что включение в комплексную терапию детей с пневмониями иммунорегуляторного пептида способствует более быстрому восстановлению нормального уровня цитокинов в крови, что, в свою очередь, может говорить о способности иммунофана влиять на регуляцию иммунного ответа.

Для оценки уровня противовоспалительного белка BPI у детей, больных пневмонией, была определена его концентрация в сыворотке крови в острый период и в период реконвалесценции. Анализ уровня бактерицидного белка BPI в зависимости от проводимой терапии выявил тенденцию к повышению его концентрации, особенно в период реконвалесценции. В группе пациентов, получавших в дополнение к комплексной терапии иммунорегуляторный пептид, рост бактерицидного белка BPI был достоверно выше, чем в группе пациентов со стандартной терапией ($p < 0,05$), что свидетельствует о способности иммунорегуляторного пептида влиять на противовоспалительный ответ у детей, больных пневмонией.

Таблица 1. Длительность (в днях) клинических симптомов у больных в зависимости от вида терапии

Симптом	Пациенты без отягощенного фона (n=31)		Пациенты с отягощенным фоном (n=40)	
	стандартная терапия (n=16) *	с включением иммунорегуляторного пептида (n=15) #	стандартная терапия (n=16) °	с включением иммунорегуляторного пептида (n=24) ^
Лихорадка	2,7±0,3 ^{о^} (n=16)	2,2±0,2 ^{о^} (n=15)	3,2±0,2*#^ (n=16)	1,8±0,2* (n=24)
Интоксикация	2,9±0,1 ^{о^} (n=12)	2,3±0,2 ^о (n=13)	3,5±0,2*#^ (n=12)	2,1±0,2* (n=20)
Кашель	6,4±0,7 [^] (n=15)	5,8±0,6 (n=14)	6,3±0,8 (n=16)	4,7±0,5* (n=20)

Примечание. Достоверность различий $p < 0,05$ по сравнению: * с группой детей без отягощенного анамнеза на фоне стандартной терапии; # — с группой детей без отягощенного фона с включением иммунорегуляторного пептида;

° — с группой детей с отягощенным фоном на фоне стандартной терапии;

^ — с группой детей с отягощенным фоном с включением иммунорегуляторного пептида.

Таблица 2. Уровень цитокинов у детей, больных пневмонией, в зависимости от терапии ($M \pm m$)

Цитокин	Стандартная терапия (n=32)		С включением иммунорегуляторного пептида (n=39)	
	острый период	период реконвалесценции	острый период	период реконвалесценции
IL-6, пг/мл	31,5±9,0	34,6±10,5	31,1±6,3	32,5±6,5
INF-γ, Ед/мл	217,4±25,0	239,2±23,2	479,7±54,8*	292,3±36,2
IL-10, пг/мл	8,3±2,5	9,6±2,7	12,0±1,9	10,8±2,2

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию.

Проведенные исследования показали, что у больных пневмонией детей, получавших в дополнение к стандартной терапии иммунорегуляторный пептид в виде назального спрея, выявлено достоверное уменьшение длительности и степени выраженности основных клинических симптомов, а также положительная тенденция к нормализации

некоторых иммунологических показателей, что может свидетельствовать о целесообразности применения иммуностропных препаратов, в частности иммунорегуляторного пептида (аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин), в комплексной терапии детей, больных пневмонией.

Конфликт интересов не представлен.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Москва: ПедиатрЪ, 2012; 497. (Tatochenko V.K. Diseases of the respiratory system in children. Moscow: Peditr, 2012; 497. (in Russ.))
2. Баранов А.А., Багненко С.Ф., Намазова-Баранова Л.С. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при внебольничной пневмонии у детей. 2015; 12. (Baranov A.A., Bagnenko S.F., Namazova-Baranova L.S. Federal clinical recommendations on the provision of emergency medical services in community-acquired pneumonia in children. 2015; 12. (in Russ.))
3. Чучалин А.Г., Геппе Н.А., Розинова Н.Н. и др. Научно-практическая программа Российского респираторного общества: внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Москва 2012; 63. (Chuchalin A.G., Geppe N.A., Rozinova N.N. et al. Scientific-practical program of the Russian respiratory society: community-acquired pneumonia in children: prevalence, diagnosis, treatment and prevention. Moscow 2012; 63. (in Russ.))
4. Мизерницкий Л.Ю., Царегородцев А.Д. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Сборник. Выпуск 9, Москва 2009; 200. (Mizernickij L.Yu., Tsaregorodcev A.D. Pulmonology of childhood: problems and solutions. Moscow 2009; 200. (in Russ.))
5. Пневмония. Информационный бюллетень № 331 Ноябрь 2015 г.
6. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/> (Pneumonia. Newsletter № 331 November 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>)
7. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Руководство для практикующих врачей. Москва: Литера 2004; 873. (Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Arhipov V.V. et al. Rational pharmacotherapy of respiratory diseases. A guide for practitioners. Moscow: Litera 2004; 873. (in Russ.))
8. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Москва 2007; 352. (Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. Community-acquired respiratory tract infections. Moscow 2007; 352. (in Russ.))
9. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И. Иммунопрофилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций в достижении контроля над течением бронхиальной астмы. Педиатрия 2013; 51–56. (Za-

- platnikov A.L., Girina A.A., Burceva E.I. Immunoprophylaxis of influenza and other acute respiratory viral infections in the achievement of control over bronchial asthma. *Pediatr* 2013; 51–56. (in Russ.))
10. Лебедев В.В., Шелепова Т.М., Степанов О.Г. и др. Имунофан-регулярный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней Москва 2008; 120. (Lebedev V.V., Schelepova T.M., Stepanov O.G. et al. Imunofan in therapy of infectious and non-infectious diseases. Moscow 2008; 120. (in Russ.))
 11. Караулов А.В. Клинико-иммунологическая эффективность применения имунофана при оппортунистических инфекциях. Москва: ООО НПП Бионокс 2010; 19–22. (Karaulov A.V. Clinical and immunological efficacy of imunofana of opportunistic infections. Moscow: ООО NPP Bionoks 2010; 19–22. (in Russ.))
 12. Степанов О.Г., Данилин А.В., Лебедев В.В. Гормоны иммунитета и регуляторные пептиды в патогенезе и терапии иммунных расстройств. Москва 2002; 1: 53–59. (Stepanov O.G., Danilin A.V., Lebedev V.V. Immunity hormones and regulatory peptides in the pathogenesis and therapy of immune disorders. Moscow 2002; 1: 53–59. (in Russ.))
 13. Кубанова А.А., Спектор А.Г. Клиническая эффективность применения имунофана у больных псориазом. Москва: ООО НПП Бионокс 2010; 42. (Kubanova A.A., Spektor A.G. Clinical efficacy of imunofana in patients with psoriasis. Moscow: ООО NPP Bionoks 2010; 42. (in Russ.))
 14. Железнякова Г.Ф. Роль цитокинов в патогенезе и диагностике инфекционных заболеваний. *Инфекционные болезни* 2008; 6: 3: 70–76. (Geleznjakova G.F. The role of cytokines in pathogenesis and diagnosis of infectious diseases. *Infekcionnye bolezni* 2008; 6: 3: 70–76. (in Russ.))
 15. Железнякова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. *Цитокины и воспаление* 2009; 8: 1: 10–17. (Geleznjakova G.F. Cytokines as predictors of course and outcome of infections. *Citokiny i vospalenie* 2009; 8: 1: 10–17. (in Russ.))
 16. Michelow J, Katz K., Mc Cracken G. et al. Systemic cytokine profile in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 7: 640–645.
 17. Canny G., Levy O., Furuta G. et al. Lipid mediator-induced expression of bactericidal permeability-increasing protein (BPI) in human mucosal epithelia. *Proc Nat Acad Sci USA* 2002; 99: 6: 3902–3907.
 18. Di Y.P., Harper R., Zhao Y. et al. Molecular cloning and characterization of spurt, a human novel gene that is retinoic acid-inducible and encodes a secretory protein specific in upper respiratory tracts. *Biol Chem* 2003; 278: 1165–1173.
 19. Elson G., Dunn-Siegrist I., Daubeuf B., Pugin J. Contribution of Toll-like receptors to the innate immune response to Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Blood* 2007; 109: 1574–1583.
 20. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Коровина Н.А. и др. Часто болеющие дети: причины недостаточной эффективности оздоровления и резервы иммунопрофилактики. *Российский медицинский журнал* 2015; 3: 178. (Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Korovina N.A. et al. Sickly children: the reasons of insufficient efficiency improvement and reserves of immunization. *Rossiiskij medicinskij zhurnal* 2015; 3: 178. (in Russ.))

Поступила 10.10.16

Received on 2016.10.10

Полиморфизм генов фолатного цикла и эндогенные пептиды у детей с аллергией к белкам коровьего молока

Т.А. Шуматова, Н.Г. Приходченко, Е.С. Зернова, И.В. Ефремова, С.Н. Шишацкая, А.Н. Ни, Л.А. Григорян, Э.Ю. Катенкова

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Folate cycle gene polymorphism and endogenous peptides in children with cow's milk protein allergy

T.A. Shumatova, N.G. Prikhodchenko, E.S. Zernova, I.V. Efremova, S.N. Shishatskaya, A.N. Ni, L.A. Grigoryan, E.Yu. Katenkova

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Проведено изучение полиморфизмов генов фолатного цикла, содержания эндогенных антимикробных пептидов и белков в крови и копрофильтратах у 45 детей в возрасте от 3 до 12 мес с аллергией к белкам коровьего молока. Показано, что полиморфные варианты генов *MTHFR*, *MTRR* и *MTR* могут рассматриваться как фактор риска развития аллергии. Выявлено достоверное увеличение содержания в копрофильтратах зонулина, β -дефензина 2, транстиретина, эозинофильного катионного протеина, в сыворотке крови — эотаксина, белков, связывающих жирные кислоты, и белка, повышающего проницаемость мембран ($p < 0,05$). Полученные результаты позволяют улучшить диагностику заболевания, могут быть использованы с прогностической целью, для оценки эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: дети, аллергия к белкам коровьего молока, белки, связывающие жирные кислоты, белок, повышающий проницаемость мембран, гены фолатного цикла, эозинофильный катионный протеин, I-FABP, L-FABP, BPI.

Для цитирования: Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С., Ефремова И.В., Шишацкая С.Н., Ни А.Н., Григорян Л.А., Катенкова Э.Ю. Полиморфизм генов фолатного цикла и эндогенные пептиды у детей с аллергией к белкам коровьего молока. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 6: 113–118. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-113-118

Folate cycle gene polymorphisms and the levels of endogenous antimicrobial peptides and proteins in the blood and coprofiltrates were studied in 45 children aged 3 to 12 months with cow's milk protein allergy. The polymorphic variants of the *MTHFR*, *MTRR*, and *MTR* genes were shown to be considered as a risk factor for the development of allergy. There was a significant increase in the levels of zonulin, β -defensin 2, transthyretin, and eosinophil cationic protein in the coprofiltrates and in those of eotaxin, fatty acid-binding proteins, and membrane permeability-increasing protein in the serum ($p < 0.05$). The finding can improve the diagnosis of the disease for a predictive purpose for the evaluation of the efficiency of performed therapy.

Key words: children, cow's milk protein allergy, fatty acid-binding proteins, membrane permeability-increasing protein, folate cycle genes, eosinophil cationic protein, intestinal fatty acid-binding protein, liver fatty acid-binding protein, bactericidal/permeability-increasing protein.

For citation: Shumatova T.A., Prikhodchenko N.G., Zernova E.S., Efremova I.V., Shishatskaya S.N., Ni A.N., Grigoryan L.G., Katenkova E.Yu. Folate cycle gene polymorphism and endogenous peptides in children with cow's milk protein allergy. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 6: 113–118 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-113-118

В эпоху расшифровки человеческого генома и неуклонного роста числа социально значимых заболеваний особенно актуальны разработка, совершенствование и внедрение в клиническую практику новых методов диагностики. Под воздействием генетических факторов, внешней среды, изменения характера питания происходит стремительный рост распространенности аллергических заболеваний [1, 2].

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Шуматова Татьяна Александровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета

Приходченко Нелли Григорьевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии

Зернова Екатерина Сергеевна — аспирант кафедры педиатрии

Ефремова Ирина Владимировна — аспирант кафедры педиатрии

Шишацкая Светлана Николаевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии

Ни Антонина Николаевна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии

Григорян Ламара Артуриковна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии

Катенкова Элина Юрьевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии

690002 Владивосток, пр. Острякова, д. 2

Их патогенез изучен достаточно глубоко, однако до настоящего времени некоторые вопросы остаются неясными или являются дискуссионными. Диагностику причинно-значимых продуктов при пищевой аллергии сложна, требует инвазивных вмешательств, что особенно затруднительно в младших возрастных группах [3, 4]. Доказано, что аллергические заболевания, начавшись в раннем возрасте, негативно влияют на физическое, нервно-психическое развитие детей, ухудшают качество их жизни, способствуют развитию дефицитных состояний, в том числе тяжелых [3].

Наиболее встречаемое проявление пищевой аллергии у детей грудного возраста — гиперчувствительность к белкам коровьего молока [1, 3, 5]. Основной задачей терапии при данной патологии является правильно подобранная на длительное время элиминационная диета [5, 6]. Согласно последним достижениям нутригеномики, характер питания может оказывать существенное влияние на течение патологических про-

цессов в организме [7, 8]. Нутриенты через механизм экспрессии генов способны воздействовать не только на характер метаболизма веществ в организме человека, но и на метагеном его микробиоты [9].

Ученые считают, что процесс метилирования ДНК можно отнести к числу ведущих эпигенетических факторов [10, 11]. Изменение метилирования ДНК связано с нарушениями метаболизма фолиевой кислоты и обусловлено полиморфизмом генов фолатного цикла [12]. Получены убедительные данные, свидетельствующие о роли полиморфизмов генов фолатного обмена в предрасположенности к ряду заболеваний [13]. Изменение метаболизма фолиевой кислоты приводит к сбою в системах репарации и метилирования ДНК [12].

В последнее десятилетие возрос интерес исследователей к молекулам эндогенных антимикробных пептидов и белков. Доказано, что антимикробные пептиды и белки, являясь частью врожденной иммунной системы, оказывают воздействие на течение воспалительных процессов, могут участвовать в регуляции адаптивной иммунной системы, а установленные дефекты в их экспрессии или в функционировании способны существенно влиять на некоторые аспекты патогенеза самых разнообразных заболеваний [14, 15].

Мы считаем, что изучение продукции эндогенных пептидов и белков во взаимосвязи с полиморфизмом генов фолатного обмена как возможного фактора нарушения формирования оральной толерантности у детей и развития пищевой гиперчувствительности имеет важное теоретическое и практическое значение.

Целью настоящего исследования явилось изучение полиморфизмов генов фолатного цикла, содержания эндогенных антимикробных пептидов и белков в крови и копрофильтратах с определением их диагностической значимости у детей с аллергией к белкам коровьего молока.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование с охватом детей первого года жизни, находившихся на обследовании и лечении в детском отделении Краевой детской клинической больницы №1 г. Владивостока с декабря 2013 г. по декабрь 2015 г.

Под наблюдением находились 45 детей (основная группа) в возрасте от 3 до 12 мес, которым в результате комплексного обследования поставлен диагноз: аллергия к белкам коровьего молока. Диагностика заболевания осуществлялась в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (2015), рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGAN, 2012), Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI, 2014) [16–18]. Контрольную группу составили 30 здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой, с неотягощенным семейным аллергологи-

ческим анамнезом. Родители всех обследованных детей являлись жителями Приморского края и указывали на принадлежность к русской этнической группе. Все родители подписали добровольное информированное согласие на обследование.

В сыворотке крови у детей основной и контрольной групп определяли уровень белков, связывающих жирные кислоты — кишечную (I-FABP) и печеночную (L-FABP) фракции, бактерицидный белок, повышающий проницаемость мембран клеток (BPI), и эотаксин. Исследование проводили методом энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA) с использованием реактивов фирмы Hycult Biotech (США) на иммуноферментном автоматическом двух планшетном анализаторе EVOLIS Twin Plus производства Bio-Rad (США). В копрофильтратах изучали содержание зонулина, β -дефензина 2, транстиретина, эозинофильного катионного протеина, использован метод энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA), реактивы фирмы Immundiagnostik (Германия), исследование проводилось на иммуноферментном автоматическом двух планшетном анализаторе EVOLIS Twin Plus производства Bio-Rad (США).

Всем детям проведено исследование полиморфных вариантов генов фолатного цикла — *MTHFR* аллели C677T и A1298C, *MTRR* A66G, *MTR* A2756G. Генотипирование проводилось в лаборатории молекулярно-генетических исследований Краевого клинического центра специализированных видов медицинской помощи» (Владивосток). Исследование осуществляли с помощью амплификации соответствующих участков генома методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с детекцией кривых плавления продуктов амплификации и аллель-специфичных флуоресцентнмеченных олигонуклеотидных проб. Использовались коммерческие наборы реагентов «НПО ДНК-Технология» (Россия).

Расчеты осуществляли путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica фирмы StatSoft Inc (США). Результаты исследования обработаны статистически с использованием методов параметрической статистики и определением *t* критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$. Результаты представлены в виде средней арифметической и стандартной ошибки ($M \pm m$). Для оценки связи признаков применялся корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена. Распределение генотипов проверяли на соответствие закону Харди–Вайнберга с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение

Проведен анализ особенностей клинического проявления аллергии к белкам коровьего молока у наблюдавшихся детей. Установлено, что среди первых симптомов аллергии были признаки поражения

желудочно-кишечного тракта. Неустойчивый стул имели 20 (44,4%) младенцев, кишечные колики и беспокойство — 38 (84,4%), срыгивания — 25 (55,5%), запоры — 10 (22,2%), «запорный понос» — 6 (13,3%). Проявления пищевой аллергии в виде кожного синдрома обнаружены у всех пациентов основной группы. Кожный синдром у этих детей характеризовался наличием полиморфных высыпаний, явлениями гиперемии, отека, сухости и инфильтрации кожи с эксориациями.

Анализ особенностей генотипов и частоты аллелей основных генов фолатного цикла у детей с аллергией к белкам коровьего молока и здоровых детей (контрольная группа) позволил установить некоторые закономерности. У здоровых детей гомозиготный вариант 677С гена *MTHFR* встречался с частотой $43,33 \pm 3,5\%$, что достоверно чаще, чем у детей с аллергией к белкам коровьего молока — $22,45 \pm 3,9\%$ ($\chi^2=6,13$; $p<0,05$). Частота гомозиготного варианта 677Т гена *MTHFR* в основной группе составила $31,42 \pm 4,1\%$, что достоверно выше, чем у детей контрольной группы — $6,67 \pm 1,2\%$ ($\chi^2=22,8$; $p<0,05$). Не установлено различий встречаемости у обследованных детей аллелей СТ в гетерозиготном состоянии. У детей контрольной группы частота благоприятного аллеля 677С гена *MTHFR* превалировала над частотой аллеля Т ($68,33 \pm 4,8$ и $31,42 \pm 3,4\%$ соответственно; $\chi^2=19,0$, $p<0,05$). Частота встречаемости неблагоприятного аллеля 677Т гена *MTHFR* у детей основной группы оказалась выше частоты аллеля С ($56,11 \pm 4,8$ и $43,89 \pm 3,2\%$ соответственно, $p<0,05$).

Анализ полиморфизмов аллеля А1298С гена *MTHFR* показал, что у пациентов с аллергией к белкам коровьего молока достоверно реже встречался благоприятный гомозиготный генотип 1298А по сравнению со здоровыми детьми ($28,03 \pm 2,6$ и $52,00 \pm 4,9\%$ соответственно, $\chi^2=7,32$; $p<0,05$). Гомозиготный генотип 1298С также чаще имели дети основной группы ($\chi^2=4,98$; $p<0,05$). Частота встречаемости благоприятного аллеля 1298А гена *MTHFR* у здоровых детей превышала частоту неблагоприятного аллеля С более чем в 2 раза ($p<0,05$). У пациентов с аллергией к белкам коровьего молока частота неблагоприятного аллеля С достоверно не отличалась от частоты встречаемости аллеля А ($\chi^2=9,39$; $p>0,05$).

Анализ частоты полиморфных вариантов аллеля А66G гена *MTRR* показал, что в основной группе реже встречался благоприятный гомозиготный генотип 66А ($\chi^2=6,57$; $p<0,05$). Частота гомозиготного варианта 66G у пациентов с аллергией к белкам коровьего молока более чем в 4 раза была выше, чем в контрольной группе ($\chi^2=8,12$; $p<0,05$). Частота гетерозиготного варианта AG в группах обследуемых достоверных различий не имела. У детей с аллергией к белкам коровьего молока аллель 66А гена *MTRR* встречался в 1,3 раза чаще аллеля G, у здоровых детей благоприятный аллель А наблюдали в 3,3 раза чаще аллеля G ($p<0,05$).

Анализ частоты генотипов и аллелей по А2756G полиморфизму гена *MTR* показал, что в основной группе детей реже встречался благоприятный гомозиготный генотип 2756А по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=19,16$; $p<0,05$). Частота гомозиготного варианта по G аллелю у больных детей была выше показателей контрольной группы более чем в 3 раза ($\chi^2=7,72$; $p<0,05$). Частота гетерозиготных вариантов AG в группах обследуемых достоверных различий не имела.

Для изучения риска развития аллергии к белкам коровьего молока при носительстве того или иного генотипа определяли коэффициент odds ratio (OR). Установлено, что гомозиготный вариант 677Т гена *MTHFR* увеличивает риск формирования гиперчувствительности в 2,3 раза, наличие аллеля 677Т гена *MTHFR* повышает риск развития пищевой непереносимости в 1,4 раза. Носительство гомозиготного варианта 1298А гена *MTHFR* увеличивает риск аллергии к белкам коровьего молока в 1,5 раза, гетерозиготного варианта АС — в 1,3 раза. Наличие наиболее неблагоприятного аллеля 1298С повышает риск развития данной патологии в 2 раза. Носительство гомозиготного варианта 66G гена *MTRR* повышает риск развития пищевой непереносимости в 2,8 раза, гетерозиготного варианта AG этого гена — в 1,2 раза. Выявление неблагоприятного аллеля G увеличивает риск развития пищевой гиперчувствительности в 2,2 раза. Носительство гомозиготного варианта 2756G гена *MTR* повышает риск аллергии к белкам коровьего молока в 3,4 раза, гетерозиготного варианта AG 0150 — в 1,2 раза.

В ранее проводимых нами исследованиях по полиморфизмам генов фолиевой кислоты выявлена ассоциация полиморфных локусов 677Т/677Т гена *MTHFR*, гомозиготного варианта 1298А/1298А гена *MTHFR*, гомозиготного варианта 66G/66G гена *MTRR*, гомозиготного варианта 2756G/2756G гена *MTR* с увеличением риска развития аллергии к белкам коровьего молока [19].

Результаты изучения содержания эндогенных белков в сыворотке крови в группах детей представлены в табл. 1. Установлено, что процесс развития intolerance к белку коровьего молока у детей сопровождается повышением уровня в крови кишечной и печеночной форм белков, связывающих жирные кислоты. Известно, что экспрессия большого количества I-FABP может указывать на наличие повреждения слизистой оболочки тонкой кишки [20]. Печеночная форма белка — L-FABP экспрессируется в печени, и, благодаря своим малым размерам, молекулы L-FABP способны быстро выходить из поврежденных клеток печени, приводя к повышению уровня пептида в крови [21]. Полученные результаты свидетельствуют о вовлечении гепатобилиарной системы в патологический процесс при развитии непереносимости к белку коровьего молока у детей. Выявлена положительная

корреляционная связь между наличием у обследуемых детей с аллергией к белкам коровьего молока гомозиготного варианта 677T/677T гена *MTHFR* ($r_s=0,348$), гомозиготного варианта 66G/66G гена *MTRR* ($r_s=0,432$), гомозиготного варианта 2756G/2756G гена *MTR* ($r_s=0,441$) и уровнем I-FABP.

Проведенное исследование показало достоверное увеличение содержания в сыворотке крови бактерицидного белка, повышающего проницаемость клеток (BPI) у детей с аллергией к белкам коровьего молока. Данная закономерность, на наш взгляд, патогенетически и диагностически значима, так как свидетельствует о развитии аллергического воспаления в слизистой оболочке тонкой кишки.

Уровень эотаксина в сыворотке крови у детей основной группы был в 3,1 раза выше, чем у детей контрольной группы (см. табл. 1). На сегодняшний день, наряду с выраженным хемотаксическим эффектом, является доказанной способность эотаксина усиливать мобилизацию эозинофилов из костного мозга в периферическую кровь. Избыток эозинофильных лейкоцитов в крови, а также гиперсекреция эотаксина активируют механизмы, обеспечивающие усиление процессов адгезии эозинофильных клеток к эндотелию сосудов и последующей их миграции в ткани [22]. Повышение содержания эотаксина в сыворотке крови у обследованных нами больных свидетельствует об участии данного механизма в развитии воспалительной реакции в тканях при аллергии к белкам коровьего молока.

Результаты изучения копрофильтратов у детей основной и контрольной групп отражены в табл. 2. Содержание зонулина в копрофильтратах у пациентов с аллергией к белкам коровьего молока определялось на достоверно более высоком уровне по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). Зонулин, являясь физиологическим модулятором межклеточных плотных контактов, регулирует проницаемость кишечника, принимая непосредственное участие в обеспечении тесных связей между клетками эпителия слизистой

оболочки кишечника [23]. Повышенные концентрации зонулина свидетельствуют о повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника.

Установлено, что концентрация фекального уровня β -дефензина 2 у детей с непереносимостью белков коровьего молока также превышает его содержание у здоровых детей ($p<0,05$). Как известно, основными продуцентами β -дефензинов в кишечнике являются энтероциты слизистой оболочки, макрофаги, дендритные клетки. Активация данных клеточных структур при воспалительных процессах приводит к быстрому освобождению дефензинов, что способствует подавлению активности кишечной бактериальной флоры [14]. Проведенное нами исследование показало, что при аллергии к белкам коровьего молока происходят более глубокие и длительные изменения, не только захватывающие слизистую оболочку тонкой кишки, но и приводящие к активации неспецифических защитных факторов гуморальной врожденной иммунной системы.

При изучении содержания транстиретина в копрофильтратах у детей установлено, что его уровень у пациентов с аллергией к белкам коровьего молока в 2,2 раза выше его содержания у здоровых детей ($p<0,05$). Доказано, что транстиретин — один из наиболее информативных белков, определение которого используется для оценки эффективности терапии белковой недостаточности. Считается, что транстиретин является чувствительным острофазовым белком воспаления, поэтому на практике при сопутствующем воспалительном процессе оценка белкового дефицита вызывает сложности. Повышение уровня данного белка в кале, вероятнее всего, свидетельствует о воспалительных изменениях в кишечнике, а потери транстиретина создают условия для развития белковой недостаточности.

Эозинофильный катионный протеин в копрофильтратах у детей основной группы зарегистрирован на уровне $518,74\pm 63,17$ нг/мл, что в 2,7 раза больше показателей контрольной группы ($p<0,001$).

Таблица 1. Содержание антимикробных белков (в нг/мл) в сыворотке крови у детей ($p<0,05$)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
BPI	$101,67\pm 19,13$	$35,18\pm 3,49$
I-FABP	$125,20\pm 23,79$	$19,21\pm 4,94$
L-FABP	$595,42\pm 74,15$	$175,86\pm 23,78$
Эотаксин	$1908,15\pm 237,09$	$611,93\pm 90,14$

Таблица 2. Содержание эндогенных пептидов (в нг/мл) у детей в копрофильтратах

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
β -дефензин 2	$39,12\pm 4,32$	$21,96\pm 3,06$	$<0,05$
Зонулин	$1,75\pm 0,16$	$0,75\pm 0,01$	$<0,05$
Транстиретин	$3,04\pm 0,39$	$1,41\pm 0,25$	$<0,05$
Эозинофильный катионный протеин	$518,74\pm 63,17$	$192,5\pm 21,15$	$<0,001$

Общеизвестно, что эозинофильный катионный протеин является диагностическим маркером аллергического воспаления. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что определение содержания эозинофильного катионного протеина в копрофильтатах может быть использовано в сложных диагностических случаях у детей в качестве неинвазивного маркера для диагностики аллергического воспаления слизистой оболочки кишечника. Развитие и внедрение в практику неинвазивных методов, особенно у детей раннего возраста, может существенно улучшить диагностику заболевания, ускорить постановку диагноза и назначение адекватной терапии.

Заключение

Проведенное нами исследование показало наличие в геноме у детей с аллергией к белкам коровьего молока ассоциации гомозиготного варианта 677T/677T гена *MTHFR*, гомозиготного варианта 1298A/1298A гена *MTHFR*, гомозиготного варианта 66G/66G гена *MTRR*, гомозиготного вари-

анта 2756G/2756G гена *MTR*. По нашему мнению, наличие данных полиморфизмов и их ассоциации у детей может свидетельствовать о риске развития intolerance к белку коровьего молока. Установленное в исследовании увеличение содержания в сыворотке крови у больных белков, связывающих жирные кислоты, бактерицидного белка, повышающего проницаемость клеток, эотаксина свидетельствует об участии этих протеинов в развитии аллергического воспаления. Определение уровня эндогенных пептидов (β -дефензина 2, зонулина, эозинофильного катионного протеина, транстиретины) в копрофильтатах у детей с аллергией к белкам коровьего молока может быть использовано для неинвазивной диагностики данного заболевания у младенцев и детей раннего возраста. Полученные нами результаты расширяют представления о патогенезе аллергии к белкам коровьего молока, позволяя улучшить диагностику заболевания, в том числе неинвазивную.

Конфликт интересов не представлен.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г. и др. Пищевая аллергия к белкам пшеницы. Трудности диагностики и лечения. Педиатрическая фармакология 2015; 12: 4: 429–434. (Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Makarova S.G. et al. Food allergy to wheat proteins. The difficulties of diagnosis and treatment. *Pediatricheskaja farmakologija* 2015; 12: 4: 429–434. (in Russ.))
2. Bergmann M.M., Eigenmann P.A. Food allergy in childhood (infancy to school age). *Chem Immunol Allergy* 2015; 101: 38–50.
3. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А. и др. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. Вестник Российской академии медицинских наук 2015; 1: 41–46. (Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A. et al. Current problems in the diagnosis of food allergy in children. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk* 2015; 1: 41–46. (in Russ.))
4. Vandenplas Y., Dupont C., Eigenmann P. et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr* 2015; 104: 4: 334–339.
5. Vandenplas Y., Marchand J., Meyns L. Symptoms, Diagnosis, and Treatment of Cow's Milk Allergy. *Curr Pediatr Rev* 2015; 11: 4: 293–297.
6. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А. и др. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? Педиатрическая фармакология 2015; 12: 3: 345–353. (Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Novik G.A. et al. To a question about the duration of the diet at an allergy to cow's milk proteins. How and when to re-enter in the child nutrition dairy products? *Pediatricheskaja farmakologija* 2015; 12: 3: 345–353. (in Russ.))
7. Мисникова И.В. Роль нутригеномики в коррекции метаболических нарушений. Альманах клинической медицины 2015; спецвыпуск 1: 42–45. (Misnikova I.V. The role of nutrigenomics in the correction of metabolic disorders. *Al'manah klinicheskoy mediciny* 2015; 1: 42–45. (in Russ.))
8. Pavlidis C., Patrinos G.P., Katsila T. Nutrigenomics: A controversy. *Appl Transl Genom* 2015; 4: 50–53.
9. Levy M., Thaiss C.A., Elinav E. Metagenomic cross-talk: the regulatory interplay between immunogenomics and the microbiome. *Genome Med* 2015; 7: 120.
10. Heyn H. A symbiotic liaison between the genetic and epigenetic code. *Front Genet* 2014; 5: 113.
11. Vliet J., Oates N.A. Whitelaw. Epigenetic mechanisms in context in the complex diseases. *Cell. Mol. Life Sci* 2007; 64: 1531–1538.
12. Crider K.S., Yang T.P., Berry R.J. et al. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv Nutr* 2012; 3: 1: 21–38.
13. Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Оденбах Л.А. и др. Роль метилирования ДНК и состояния фолатного обмена в развитии патологических процессов в организме человека. Тихоокеанский медицинский журнал 2013; 4: 39–43. (Shumatova T.A., Prihodchenko N.G., Odenbah L.A. et al. Role of the DNA methylation status of folate metabolism and in the development of pathological processes in humans. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal* 2013; 4: 39–43. (in Russ.))
14. Азимова В.Т., Потатуркина-Нестерова Н.И., Нестеров А.С. Эндогенные антимикробные пептиды человека. Современные проблемы науки и образования 2015; 1: URL: <http://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=17746> (дата обращения: 10.05.2016). (Azimova V.T., Potaturkina-Nesterova N.I., Nesterov A.S. Human Endogenous antimicrobial peptides. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2015; 1: URL: <http://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=17746> (in Russ.))
15. Fan L., Sun J., Zhou M. et al. DRAMP: a comprehensive data repository of antimicrobial peptides. *Sci Rep* 2016; 6: 24482.
16. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой М: Союз педиатров России 2015; 28. (Federal guidelines for the provision of medical care for children with allergies to cow's milk protein. Editors Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. *Sojuz pediatrov Rossii*, 2015; 28. (in Russ.))
17. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 2: 221–229.

18. Muraro A., Roberts G., Worm M. et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Allergy 2014; 69: 8: 1026–1045.
19. Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Ефремова И.В. и др. Полиморфизмы генов фолатного цикла у детей с пищевой непереносимостью: частота генотипов и ассоциация с уровнем фолиевой кислоты и гомоцистеина в крови. Рос педиатр журн 2014; 17: 4: 4–9. (Shumatova T.A., Prihodchenko N.G., Efremova I.V. et al. Polimorfism of genes of folate cycle for children with a food intolerance: frequency of genotypes and association with the level of acidi folic and homocysteini in blood. Ros pediatr zhurn 2014; 17: 4: 4–9. (in Russ.))
20. Funaoka H., Kanda T., Fujii H. Intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a new biomarker for intestinal diseases. Jap J Clin Pathol 2010; 58: 2: 162–168.
21. Gajda A.M., Storch J. Enterocyte fatty acid-binding proteins (FABPs): different functions of liver and intestinal FABPs in the intestine. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2015; 93: 9–16.
22. Новицкий В.В., Уразова О.И., Наследникова И.О. и др. Роль ИЛ-5 и эотаксина в формировании эозинофильной реакции крови при туберкулезе легких. Мед иммунолог 2011; 13: 2–3: 273–278. (Novickij V.V., Urazova O.I., Naslednikova I.O. The role of IL-5 and eotaxin in the formation of blood eosinophilic reactions at pulmonary tuberculosis. Med immunol 2011; 13: 2–3: 273–278. (in Russ.))
23. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 10: 1096–1100.

Поступила 06.07.16
Received on 2016.07.06

ПОСТ-РЕЛИЗ СИМПОЗИУМА «ЗДОРОВЬЕ РЕБЕНКА И ЗДРАВЫЙ ПОДХОД К ЕГО ЛЕЧЕНИЮ»

(по материалам конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»)

С 25 по 27 октября 2016 года в гостинице «Космос» состоялся XV Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». В рамках Конгресса прошли симпозиумы, семинары, круглые столы, посвященные актуальным вопросам и последним достижениям в области диагностики и лечения детских заболеваний.

Более сотни слушателей собрал сателлитный симпозиум компании «Сандоз» «Здоровье ребенка и здоровый подход к его лечению». Ведущие педиатры поделились с участниками своим опытом в лечении и профилактике респираторных инфекций у детей.

Яркий и оригинальный доклад проф. В.К. Таточенко «Распространенные проблемы в рутинной практике» затронул принципиальные вопросы подхода к терапии респираторных инфекций, качества медицинской помощи, дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных инфекций, обоснованность антибактериальной терапии и полипрагмазии.

Поскольку лабораторная диагностика ОРВИ (кроме гриппа), герпетических и атипичных инфекций недостаточно информативна, на первый план выходит клиническая диагностика, основанная на признаках тяжести. Она позволяет судить о присоединении бактериальной инфекции с вероятностью до 85%. По мнению Владимира Кирилловича, «при отсутствии признаков тяжести и видимых бактериальных очагов (отит, синусит, тонзиллит, пневмония) у ранее здорового лихорадящего ребенка при лейкоцитозе менее 15000 и нормальном анализе мочи вероятность бактериальной инфекции составляет менее 1%». Потребность в антибиотиках определяют не выраженность температуры и катара, а степень общих нарушений — аппетита, сна, поведения, социализации.

Установлено, что только 3–5% ОРВИ осложняются бактериальными инфекциями. Поэтому нужно с большим вниманием и осторожностью относиться к назначению антибиотиков.

Сочетание клинической диагностики с рутинными тестами на грипп и гемолитический стрептококк поможет сделать правильный выбор между противовирусной и антибактериальной терапиями.

Докладчик обратил внимание слушателей на важную тему — полипрагмазию, назначении избыточного количества препаратов — «для каждого симптома». Как правило, основанием для полипрагмазии служит так называемая «комплексная терапия» ОРВИ.

Автор привел данные статистики: за первые 7 лет ребенок примерно 50 раз болеет ОРВИ. При этом ему назначают противовирусные средства — жаропонижающие, сосудосуживающие капли в нос, муколитики,



Проф. В.К. Таточенко, доклад
«Распространенные проблемы в рутинной практике»



Более сотни слушателей собрал симпозиум компании Сандоз «Здоровье ребенка и здоровый подход к его лечению»



Стенд компании Сандоз на конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», октябрь 2016 г.

микстуры от кашля, ингаляции β -миметиков и стероидов, противогистаминные препараты и антибиотики. К этому списку часто добавляются иммуномодуляторы, общеукрепляющие средства, гомеопатия и т.д.

Такое количество лекарств составляет непосильную нагрузку для организма ребенка, его иммунной системы, часто провоцирует развитие atopических процессов и других осложнений.

Проблема — не в количестве лекарств, а в их эффективности и обоснованности применения.

По данным автора, назначение антибиотиков при рините (одной из самых типичных форм ОРЗ) часто не оправдано: как правило, симптомы ринита не сопровождаются нарастанием бактериальных титров. Более того, при вирусной инфекции нейтрофилы слизистой носа активно синтезируют интерлейкины и выделение секрета свидетельствует о включении иммунных механизмов.

К назначению сосудосуживающих капель в нос при ринитах нужно подходить с осторожностью: их длительное применение (более 4–6 дней) не приводит к снижению объема секреции и создает риск тахифилаксии и вазомоторного ринита.

По данным французских исследователей, применение физраствора при рините улучшает работу ресничек, снижает экссудацию и заложенность носа, уменьшает общее число лекарств и визитов к врачу.

Профессор прокомментировал практику лечения и других форм ОРЗ:

- только 9% острых тонзиллитов имеют бактериальную природу, но антибиотиками лечат практически всех пациентов.
- Эффективность лечения вирусного крупы ингаляциями дексаметазоном или будесонидом: после 1-й дозы — 85%, после 2–3-й дозы — 15%.
- Исследования убедительно показывают, что антибиотики не ускоряют выздоровления при острых бронхитах. Но многие ли дети с бронхитом не получают их?
- Доказано, что при бронхолитах эффективны: гидратация, кислород, туалет носа с отсосом, ингаляции 3% р-ра NaCl +/- β -миметик. Но почти всем детям прописывают антибиотики и ингаляции будесонидом, хотя они не избавляют от бронхита, кашля и хрипов. Будесонид показан только при базисной терапии бронхиальной астмы, стенозирующем ларинготрахеите (ложном крупе) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).
- На основании стрептотеста, стрептококк выявляется у 9% детей с ангиной. Но антибиотики назначают 92 % этих детей.

В то же время, амоксициллин и амоксициллин+клавуланат применяются при ОРЗ редко, несмотря на то, что эти средства включены во все отечественные и зарубежные клинические рекомендации.

Важную роль в эффективности терапии играет не только выбор препарата, но и использование правильных дозировок.

Например, при терапии ОСО и типичной пневмонии амоксициллин и ко-амоксиклав дают эффективность 42% и 39% соответственно. Повышение дозировки: до 45 мг/кг/сут увеличивает эффективность препаратов почти вдвое: 73% для ОСО и 86% для типичной пневмонии).

На примере амоксициллина/клавуланата профессор продемонстрировал оптимальные дозировки различных форм выпуска препарата:

- амоксициллин/клавуланат: диспергируемые таблетки с соотношением 4:1 пригодны только для доз 30–50 мг/кг/сут по амоксициллину;
- предпочтительны формы с соотношением 7:1 и выше (14:1), что позволяет использовать более высокие дозы — до 100 мг/кг/сут;
- диспергируемые таблетки амоксиклав квиктаб (7:1 — 875:125 мг) для детей с 12 лет, весом ≥ 20 кг;
- суспензия Амоксиклав® 7:1 (в 5–400 мг амоксициллина и 57 мг клавулановой кислоты) для детей любого возраста, дозы в диапазоне 45–100 мг/кг/сут без высокой угрозы побочных явлений со стороны кишечника.

В заключение докладчик тезисно обозначил основные проблемы в рутинной практике при ОРЗ:

1. Недоучет признаков тяжести и производство излишних анализов.
2. Необоснованное широкое использование антибиотиков при ОРВИ.
3. Полипрагмазия, применение средств по каждому симптому.
4. Использование лекарственных средств с недоказанной эффективностью.
5. Несоблюдение рекомендаций по выбору антибактериальных препаратов.
6. Произвольное манипулирование дозировками антибиотиков.

Главный внештатный детский пульмонолог Департамента здравоохранения Москвы, профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ имени И.М. Сеченова **А.Б. Малахов** осветил проблемы патогенетической терапии острых и рекуррентных респираторных заболеваний.



Президиум симпозиума (слева направо):
Д.В. Усенко, А.Б. Малахов, В.К. Таточенко

раторных заболеваний. Автор отметил, что инфекции дыхательных путей являются наиболее частым поводом обращений к врачу и составляют весомую причину развития неотложных состояний у детей.

Почти 60% таких заболеваний у детей дошкольного возраста имеют рекуррентное течение. Это изменяет подходы к терапии, т.к. нередко к вирусной инфекции присоединяется бактериальная. Ярким примером такого патогенеза, с развитием бактериальных осложнений, является пневмония — ведущая респираторная инфекция у детей.

Проф. А.М. Малахов обратил внимание на необходимость дифференциальной диагностики респираторных инфекций и выразил обеспокоенность частой постановкой диагноза «пневмония» больным вирусными бронхолитами и необоснованным назначением антибактериальной терапии. Это часто ведет к формированию антибиотико-резистентности, нарушениям микробиоты, снижению функций легких, бронхообструкции и обострениям атопического процесса.

На фоне анализа патогенеза ОРВИ были продемонстрированы возможности и ограничения этиотропной терапии респираторных инфекций.

Большинство ОРВИ имеют вирусное происхождение. Этиотропное лечение ограничено, как правило, вирусом гриппа, который как этиологический фактор составляет лишь 15%.

Этиотропная терапия ОРВИ в большинстве случаев невозможна или малоэффективна:

- нет возможности идентифицировать возбудителя;
- лекарственные средства с прямым противовирусным действием активны в отношении узкого спектра вирусов (в основном — вирусов гриппа);
- этиотропные препараты не обеспечивают воздействия на другие значимые звенья патогенеза ОРВИ.

Эффективность терапии зависит от максимально быстрого начала лечения. Основным направлением в терапии ОРВИ являются патогенетическая и симптоматическая терапии.

Вниманию участников симпозиума была представлена наблюдательная программа по лечению ОРВИ у детей препаратом фенспирид в сиропе/Эриспирус, «Сандоз».

Согласно данным исследований, применение Эриспируса увеличивает число выздоровевших детей до 71,3% (53,8% — без фенспирида). Преимущества применения препарата Эриспирус подтверждены с точки зрения клинической эффективности (сокращает длительность болезни), снижения стоимости лечения и безопасности (уменьшает риск полипрагмазии).

Минздрав России включил фенспирид в стандарты медицинской помощи детям:

- стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при острых назофарингите, ларингите, трахеите и острых инфекциях верхних дыхательных путей легкой степени тяжести;

- стандарт первичной медико-санитарной помощи при остром синусите;
- стандарт первичной медико-санитарной помощи при хроническом синусите;
- стандарт специализированной медицинской помощи детям при гриппе средней степени тяжести.

Проф. А.М. Малахов также подчеркнул важную роль иммуномодулирующей терапии при острых респираторных инфекциях. Дети особенно уязвимы для ОРВИ в связи с функциональной незрелостью их иммунной системы. Кроме того, в группу риска попадают дети с преобладанием атопического фенотипа.

Микробные иммуномодуляторы представляют собой смесь лизатов бактериальных возбудителей респираторных инфекций. В состав лиофилизированного лизата ОМ-85 входят *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus viridians*; в миксте с вирусными инфекциями они наиболее часто вызывают различные заболевания верхних и нижних дыхательных путей.

Каков механизм действия ОМ-85? Он стимулирует неспецифические и специфические механизмы иммунитета: повышает активность макрофагов, продукцию интерферона альфа, увеличивает число Т-лимфоцитов и NK-клеток, активизирует В-лимфоциты и синтез антител. Системный иммунный ответ реализуется через Пейеровы бляшки в кишечнике. ОМ-85 улучшает уровень противовирусной защиты через активацию антигенраспознающего внутриклеточного каскада (транскрипционный фактор NF-κB, сигнальные пути MAPK), паттерн-распознающие рецепторы (включая Toll-подобные рецепторы).

Согласно исследованиям, на фоне терапии ОМ-85 происходит достоверное увеличение синтеза IgA. Препарат эффективен как при лечении, так и при профилактическом применении. После профилактики ОМ-85 у детей уменьшается количество первичных эпизодов РИ и частота возникновения рецидивов.

Профессор А.М. Малахов отметил, что в клинической практике часто возникают вопросы: совместим ли ОМ-85 (Бронхо-Мунал) с вакцинацией. Последние исследования показали, что ОМ-85 не только можно, но и нужно применять одновременно с вакцинацией. По протоколу исследований 2014 года пациенты получали инактивированную противогриппозную вакцину через 15 дней после начала первого курса ОМ-85. Это не оказывало влияния на формирование противовирусного иммунитета. Совместное применение ОМ-85 и противогриппозной вакцины улучшало прогноз у детей. Среди пациентов с бронхитом и пневмонией ОМ-85 ускорял выздоровление в три раза, у детей с респираторными инфекциями верхних дыхательных путей — в полтора.

Продemonстрирована высокая эффективность включения ОМ-85 в терапию синуситов у детей. В группе, получавшей «Ко-амоксиклав+ ОМ-85»,

улучшение и выздоровление наступало на 4 дня раньше группы «Ко-амоксиклав+плацебо».

В Европейском меморандуме по риносинуситам и назальным полипам О-85/Бронхо-мунал отмечен как единственный иммуностимулятор, рекомендованный в качестве дополнения к стандартной терапии хронического риносинусита.

Материалы доклада убедительно продемонстрировали, что применение ОМ-85/Бронхо-мунала у детей:

- ускоряет выздоровление при РИ, сокращает потребность в антибиотиках и число рецидивов;
- существенно уменьшает число эпизодов бронхообструкции;
- достоверно снижает необходимость проведения тонзилэктомии;
- профилактическое применение ОМ-85 снижает частоту рецидивов РИ у детей.

Кохрановский обзор иммуномодуляторов поместил исследования по препарату ОМ-85/Бронхо-мунал в группу высокой доказательности.

Актуальные вопросы лечения респираторных возбудителей. Взгляд инфекциониста.

Заключительная часть симпозиума была посвящена атипичным возбудителям респираторных инфекций.

Д.В. Усенко, д.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора рассказал об особенностях наиболее распространенных атипичных возбудителей респираторных инфекций: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, *Coxiella burnetii*. Способность расти и воспроизводиться внутри клеток позволяет им «ускользать» из-под иммунного прессинга организма носителя.

По мнению автора, трудности ведении больных с атипичной инфекцией лежат в области диагностики, а не лечения: существующие диагностические методы часто характеризуются ограниченной специфичностью и чувствительностью, а культура таких возбудителей не может быть выделена при проведении рутинного микробиологического исследования. Часто ситуация осложняется бессимптомным носительством условно-патогенных бактерий в носо/ротоглотке.

Автор представил этиологическую структуру респираторных инфекций у детей атипичными возбудителями, обратил особое внимание на инфекции дыхательных путей, спровоцированные *Mycoplasma pneumoniae*, и возрастные особенности восприимчивости детей к этому возбудителю: <1 года – 9,8%, в 1-2 года – 21,1%, в 3-6 лет – 44,4% и >7 лет – 61,6%.

Инфекция *Mycoplasma pneumoniae* имеет следующие характеристики:

- клинические проявления: назофарингит, трахеит, острый стенозирующий ларинготрахеит, острый бронхит, пневмония;

- длительность сохранения симптоматики;
- возможность самоизлечения;
- возможность инapparантного инфицирования;
- изолированное поражение ВДП происходит реже, чем одновременное поражение ВДП и НДП (35,2% против 64,8%).
- острое начало с субфебрильной или фебрильной температурой, сочетание катаральных симптомов (кашель, насморк), рассеянные сухие и влажные хрипы (при остром бактериальном бронхите);
- стойкая фебрильная температура, гиперемия конъюнктив, часто умеренная обструкция, обилие и асимметрия влажных и сухих хрипов, изменения крови те же, что и при вирусной инфекции (при бронхите *Mycoplasma pneumoniae*);
- острое начало, фебрильная температура, общее тяжелое состояние без выраженной интоксикации и дыхательной недостаточности, сухой навязчивый коклюшеподобный кашель, ослабленное дыхание при аускультации, обильные мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы с преобладанием в зоне пневмонической инфильтрации, в общем анализе крови редкий и невысокий лейкоцитоз (при микоплазменной пневмонии).

Для лечения внебольничной пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* и *Chlamydomphila psittaci*, рекомендуется азитромицин или доксициклин и кларитромицин.

На какой препарат следует обратить преимущественное внимание? Безусловно, Азитромицин образует наиболее высокую тканевую концентрацию среди всех макролидов. Он более щадяще затрагивает печень, стимулирует иммунитет, обладает противовоспалительными свойствами, сравнимыми с НПВС. Кроме того, азитромицин проникает в нейтрофилы, которые составляют до 96% всех лейкоцитов. Это увеличивает высвобождение ЛС в очаге инфекции. Побочные эффекты азитромицина на 7% ниже, чем кларитромицина. Лечение атипичной флоры комбинацией «азитромицин + симптоматическая терапия» показало 100%-ю эффективность по сравнению с 77,2% чисто симптоматической терапии.

В лечении атипичной флоры очень важен выбор эффективного препарата. Высокое качество, нужная фармакокинетика и хорошие результаты сравнительных кинетических исследований — три главных признака правильного дженерика. Пример такого препарата для педиатрической практики — суитрокс.

Согласно исследованиям, по фармакокинетическим параметрам он не уступает оригиналу азитромицина — зитромаксу. А по показателю максимальной концентрации и всасываемости препарата даже выигрывает.

Симпозиум подробно осветил современные механизмы патогенеза, подходы к диагностике и лечению респираторных инфекций у детей и привлек заинтересованное внимание участников конгресса.

Авторский алфавитный указатель статей, опубликованных в журнале «Российский вестник перинатологии и педиатрии» за 2016 г.

Аверьянова Н.И., Балужева Л.Г. Лечение и профилактика рецидивов пиелонефрита с кристаллурией у детей 6, 104

Аксенова В.А. Достижения и перспективы в области профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей 5, 6

Алимова И.Л. Диабетическая нейропатия у детей и подростков: нерешенные проблемы и новые возможности 3, 124

Анохин В.А., Сабитова А.М. Инфекции, вызванные вирусами герпеса 6-го типа: современные особенности 5, 127

Артамонов Р.Г., Алиева Э.И., Глазунова Л.В., Поляков М.В. Синдром Корнелии де Ланге и стриктура пищевода у ребенка 9 лет 4, 122

Архипова М.Ю., Захарова С.Ю. Оценка состояния здоровья глубоконедоношенных детей 1, 32

Асманов А.И., Пивнева Н.Д. Дисфункция слуховой трубы у детей после оперативных вмешательств в области носоглотки 5, 97

Балева Л.С., Номура Т., Сипягина А.Е., Карahan Н.М., Якушева Е.Н. Егорова Н.И. Цитогенетические эффекты и возможности их трансгенерационной передачи в поколениях лиц, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС 3, 95

Батошаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC) 4, 59

Башмакова Н.В., Цывьян П.Б., Чистякова Г.Н., Даныкова И.В., Трапезникова Ю.М., Бычкова С.В., Ремизова И.И. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий 5, 14

Белюсова Е.Д., Влодавец Д.В., Пивоварова А.М., Катыхева О.В., Дорофеева М.Ю. Таргетная терапия туберозного склероза 5, 106

Бельмер С.В. Соки в питании ребенка и взрослого человека: значение для здоровья 4, 43

Бениова С.Н., Фиголь С.Ю., Маркелова Е.В. Клиническое значение определения матричных металлопротеиназ у новорожденных с врожденной герпетической инфекцией 1, 46

Биктимирова А.А., Рылова Н.В., Сухоруков В.С. Особенности обмена аминокислот у юных спортсменов 5, 183

Богомильский М.Р., Рахманова И.В., Матрошкин А.Г., Морозов С.Л., Шабельникова Е.И. Профилактика инвалидизации недоношенных детей в оториноларингологии 5, 30

Брюханова Н.О., Жилина С.С., Айвазян С.О., Аняева Т.В., Беленикин М.С., Кожанова Т.В., Мещерякова Т.И., Зинченко Р.А., Мутовин Г.Р., Заваденко Н.Н. Синдром Айкарди–Гутьерес у детей с идиопатической эпилепсией 2, 68

Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В., Бабайкина М.А., Аникин А.В., Кузнецова Г.В., Осипова Л.А. Поражение костной системы у больных с мукополисахаридозом I типа 4, 114

Виноградова И.В., Белова А.Н., Краснов М.В., Емельянова Н.Н., Богданова Т.Г., Виноградов Д.А., Виноградова В.С. Опыт применения цитофлавина у глубоко недоношенных детей 2, 100

Воинова В.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Юров И.Ю. Алгоритм диагностики X-сцепленных форм умственной отсталости у детей 5, 34

Волгина С.Я. Клинические диагностические критерии типичного и атипичного вариантов синдрома Ретта у детей 5, 179

Воронкова А.С., Литвинова Н.А., Николаева Е.А., Сухоруков В.С. Редкие варианты митохондриальной ДНК у ребенка с энцефаломиопатией 5, 42

Галактионова М.Ю., Маисеенко Д.А., Капитонов В.Ф., Шурова О.А., Павлов А.В. Влияние анемии беременных на раннюю адаптацию новорожденных детей 6, 49

Гаращенко Т.И., Бойкова Н.Э., Зеленкин Е.М. Выбор сосудосуживающих препаратов при риносинуситах у детей 3, 132

Григорьева О.П., Савенкова Н.Д., Лозовская М.Э. Течение пиелонефрита у инфицированных и не инфицированных микобактериями туберкулеза детей и подростков 6, 92

Грознова О.С., Длин В.В., Шагам Л.И., Шенцева Д.В., Конькова Н.Е. Гендерные особенности клинических проявлений и поражения сердечно-сосудистой системы при X-сцепленном варианте синдрома Альпорта 3, 81

Длин В.В., Игнатова М.С. Нефропатии, связанные с патологией системы комплемента 6, 21

Дубовая А.В. Современные подходы к оценке качества жизни детей с аритмиями 5, 75

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 5, 57

Емельянчик Е.Ю., Салмина А.Б., Вольф Н.Г., 3, 65

Жданович Е.А., Фурман Е.Г., Карпова И.А., Палкин С.Б. Биомаркеры, функция внешнего дыхания и клиническое течение бронхолегочной дисплазии 4, 70

Завьялова А.Н. Возможности диетического разнообразия прикорма у детей с отягощенным аллергическим анамнезом 3, 106

Закиров И.И., Сафина А.И., Шагиахметова Д. С. Дифференциальная диагностика рецидивирующего бронхита у детей 5, 141

Запруднов А.М. Детская гастроэнтерология: формирование, развитие, перспективы изучения 1, 7

Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Майкова И.Д., Касьянова А.Н., Анисимов Г.С., Бобрышев Д.В., Евсеева Е.А. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста 6, 68

Захарова Л.Н., Краева О.А., Чистякова Г.Н. Определение концентрации нейронспецифических факторов в диагностике органического поражения ЦНС у глубоко недоношенных детей 2, 50

Зелинская Д.И. Паллиативная помощь в педиатрии 6, 7

Зиборова М.И., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Долгосрочное влияние недоношенности на постнеонатальное становление нейрогормональной регуляции 1, 27

Зиборова М.И., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Особенности психологического статуса семей с глубоко недоношенными детьми 2, 12

Зиганшина А.А. Гастроинтестинальные проявления митохондриальной дисфункции 6, 38

Иванова А.В., Захарова С.Ю., Пестряева Л.А. Особенности морфологии эритроцитов у детей с гемолитической болезнью новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови 1, 42

Иванова Н.А. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни 5, 64

Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Скидан И.Н., Чеганова Ю.В. Новые продукты прикорма в питании детей, находящихся на естественном и искусственном вскармливании 3, 114

Каладзе Н.Н., Лычкова А.Э., Ревенко Н.А., Юрьева А.В. Роль пролактина в формировании артериальной гипертензии и метаболического синдрома у детей 3, 31

Камалова А.А., Шакирова А.Р. Диагностика и лечение гепатопульмонального синдрома у детей 5, 155

Камалова А.А. Современные подходы к профилактике ожирения у детей 6, 43

Камалова А.А., Шакирова А.Р. Функциональные запоры у детей раннего возраста: диагностика и терапия на практике 4, 108

Карпова Е.П., Вагина Е.Е. Возможности использования эфирных масел в комплексной терапии острых респираторных заболеваний у детей 1, 104

Кельмансон И.А. Обструктивное апноэ во время сна и риск кардиоваскулярной патологии у детей 4, 37

Кимирилова О.Г., Харченко Г.А., Кимирилов А.А. Иммуноглобулинотерапия энтеровирусных менингитов у детей 2, 79

Кинжалова С.В., Макаров Р.А., Бычкова С.В., Давыдова Н.С., Пестряева Л.А. Особенности ранней неонатальной адаптации новорожденных от матерей с артериальной гипертензией при беременности 6, 54

Кириллов В.И., Богданова Н.А. Проблемные вопросы этиотропной терапии инфекций мочевыводящих путей у детей 6, 32

Кириллов В.И., Богданова Н.А., Никитина С.Ю. Диагностическая значимость определения цитокинов мочи при заболевании мочевой системы у детей 5, 82

Кириллов В.И., Никитина С.Ю. Сравнительная оценка диагностической ценности рентгенологических и ультразвуковых методов исследования при микробно-воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей 2, 56

Кириллова Е.П., Сакович В.А., Леонтьева М.П., Качанова Т.В., Столяров Д.П., Сахнов Е.В., Басалова Е.В., Кузминых Е.Н., Дробот Д.Б., Аверьянова О.В., Доможакова О.А. Состояние правых отделов сердца у детей с гиперволемией малого круга кровообращения 3, 76

Клевню Н.И., Севостьянова Т.А. Оценка эффективности противотуберкулезной вакцинации у детей, родившихся у женщин с ВИЧ-инфекцией 5, 93

Кобринский Б.А. Информационные технологии в педиатрической практике: современное состояние и перспективы 3, 6

Коденцова В.М. Обогащенные витаминами продукты прикорма в питании детей раннего возраста 5, 102

Козлова Л.В., Иванов Д.О., Деревцов В.В., Прийма Н.Ф. Изменения сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных с задержкой роста плода, в первом полугодии жизни 6, 59

Комарова О.Н., Хавкин А.И. Мембрана жировых глобул молока: технология будущего уже сегодня 2, 35

Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Амелина Е.Л., Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В., Черняк А.В., Капранов Н.И., Никонова В.С., Шабалова Л.А. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе 6, 77

Крыганова Т.А., Аксенова М.Е., Длин В.В. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и его осложнения у детей в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани 4, 93

Крыганова Т.А., Длин В.В. Частота аномалий органов мочевой системы и функциональное состояние почек в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей 3, 87

Кузнецова Д.А., Сизова Е.Н., Циркин В.И. Состояние здоровья подростков, проживающих в условиях средних широт или Европейского Севера, в зависимости от наличия техногенного загрязнения 3, 100

Кулиева З.М., Гасанов А.И., Рустамова Л.И., Исрафилбекова И.Б. Микрофлора кишечника у детей с неотложными состояниями при кишечных инфекциях 2, 76

Кушнарeva М.В., Виноградова Т.В., Кешишян Е.С., Парфенов В.В., Кольцов В.Д., Брагина Г.С., Паршина О.В., Гусева Т.С. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста 3, 12

Кушнарeva М.В., Герасимов А.Ю., Дементьева Г.М., Кешишян Е.С., Окунева Т.С. Комплексное лечение вентилятор-ассоциированной пневмонии у новорожденных детей 2, 92

Кушнарeva М.В., Юрьева Э.А., Кешишян Е.С., Дементьева Г.М., Воздвиженская Е.С. Контроль эффективности детоксикационной терапии у новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией 1, 37

Лавров А.В., Банников А.В., Чаушева А.И., Дадали Е.Л. Генетика умственной отсталости 6, 13

Леонтьева И.В., Николаева Е.А. Кардиомиопатии при врожденных нарушениях метаболизма у детей 2, 17

Леонтьева И.В., Николаева Е.А. Митохондриальные кардиомиопатии 3, 22

Леонтьева И.В., Николаева Е.А., Калачанова Е.П. Поражение сердца при синдроме Барта 1, 64

Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Корниенко Е.А., Перловская С.Г. Пробиотики в педиатрии: за и против с позиции доказательной медицины 1, 16

Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Балашова Е.А., Базранова Ю.Ю. Инфекция нижних отделов мочевыводящих путей у детей: клиническая практика 6, 99

Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Горелов А.В., Музыка А.Д., Усенко Д.В., Каражас Н.В., Калугина М.Ю., Рыбалкина Т.Н., Бошьян Р.Е. Тактика ведения детей с затяжным кашлем 1, 110

Мизерницкий Ю.Л. Карбоцистеины в современной терапии заболеваний легких у детей 5, 19

Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Дифференцированная муколитическая терапия при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях в педиатрической практике 4, 23

Мальцев С.В., Михайлова Т.В., Винокурова С.С. Снижение минеральной плотности кости у детей с гиперкальциурией, нефролитиазом и нефрокальцинозом 5, 160

Нестеренко О.В., Утц С.Р., Бородулин В.Б., Горемыкин В.И., Елизарова С.Ю., Бобылева Е.В., Моисеева Ю.М., Утц Д.С. Гипергомоцистеинемия у детей с пиелонефритом 4, 88

Николаева Е.А. Значение достижений медицинской генетики для решения проблемы нарушения развития у детей 2, 5

Новиков С.Ю., Морено И.Г., Шумилов П.В. Показатели церебрального кровотока у детей и подростков с артериальной гипертензией и ожирением 3, 58

Новицкая В.П., Грицинская В.Л. Особенности ферментного статуса лимфоцитов крови новорожденных детей с гипотрофическим вариантом задержки внутриутробного развития 3, 46

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 5, 52

Панфилова В.Н. Определяющая роль питания в нормализации пищеварения ребенка 2, 110

Петрова И.Н., Трубаев Е.А., Коваленко Т.В., Ожegov А.М. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы в неонатальном периоде у детей с задержкой внутриутробного развития 3, 40

Пухова Т.Г., Спивак Е.М., Леонтьев И.А. Эпидемиология заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в крупном промышленном городе 6, 89

Романова М.А., Антонов О.В., Мордык А.В., Мерко Е.А. Туберкулез и сопутствующие заболевания у детей во временном и возрастном аспектах 5, 89

Садыкова Д. И., Сабирова Д. Р., Шакирова А.Р., Фирсова Н.Н., Хуснуллина Г.А., Кустова Н.В. Портпульмональная гипертензия у ребенка 5, 149

Сафина А.И., Абдуллина Г.А., Даминова М.А. Становление функций почек у детей, родившихся преждевременно 5, 166

Сафина Л.З., Шакирова А.З., Салманидина Д. Р. Фетальный алкогольный синдром и синдром абстиненции у новорожденных 5, 174

Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А., Зиборова М.И. Организация отделений последующего наблюдения в постнеонатальном периоде детей, родившихся недоношенными 1, 80

Семьякина А.Н., Близнач 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 5, 47

Синельникова Н.А., Калинина Н.М., Савенкова Н.Д. Особенности системы комплемента у детей с хронической крапивницей 4, 98

Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суrowцева А.В., Скрипченко Е.Ю., Середняков К.В. Комплексная терапия рассеянного склероза у детей 2, 61

Скрипченко Н.В., Иванова М.В., Вильниц А.А., Скрипченко Е.Ю. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы 4, 9

Соколовская Т.А., Армашевская О.В., Чучалина Л.Ю. Проблема репродуктивного здоровья с позиции перинатологии 4, 55

Спивак Е.М., Николаева Т.Н., Климачев А.М. Особенности клинических проявлений открытого арте-

риального протока у глубоконедоношенных новорожденных детей 1, 51

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 5, 118

Текебаева Л.А., Джаксыбаева А.Х., Байгазиева Л.Б., Ризаметов И.Х., Жаныбекова С.А., Кенжегулова Р.Б. Оптимизация лечения неврологических заболеваний у детей с помощью алиментарной коррекции 1, 90

Тимофеева Е.П., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Карцева Т.В. Состояние вегетативной нервной системы у подростков 15–17 лет 4, 82

Тозлиян Е.В., Сухоруков В.С., Захарова Е.Ю., Харабадзе М.Н. Клинический полиморфизм синдрома Олгрова (синдром «трех А») у детей, возможности ранней диагностики и подходы к терапии 1, 56

Троегузова Н.А., Рылова Н.В., Гильмутдинов Р.Р., Середа А.П. Особенности содержания биоэлементов в слюне и волосах юных спортсменов 2, 84

Тумаева Т.С., Рязина И.Ю., Конакова Е.Э., Блохина Ю.Р. Церебральная гемодинамика у детей группы высокого риска в неонатальном периоде 2, 42

Тупкина А.А., Плотникова И.В., Свинцова Л.И., Джаффарова О.Ю., Янулевич О.С., Кривошеёв Е.В., Ковалёв И.А. Использование модифицированного гарвардского степ-теста в определении толерантности к физической нагрузке у пациентов с функционально единственным желудочком сердца после тотального кавопульмонального соединения 4, 77

Фарбер И.М., Генпе Н.А., Рейхарт Д.В., Небольсин В.Е., Арнаутков В.С., Глобенко А.А. Терапия гриппа и ОРВИ у детей младшего и среднего школьного возраста: влияние препарата Ингавирин® на интоксикационный, лихорадочный и катаральный синдромы 2, 115

Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Шайдуллина А.Х., Гарипова И.Д., Айбатова Г.И. Мононуклеозоподобный синдром у детей 5, 132

Халиуллина С.В., Анохин В.А. Особенности острых кишечных инфекций у детей с atopическим дерматитом 5, 136

Царегородцев А.Д., Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Николаева И.В., Семенова Д.Р., Любин С.А., Агапова И.В., Скворцова Н.Н. Клебсиеллезный неонатальный сепсис 4, 49

Царькова С.А. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей 1, 96

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 5, 70

Черных Н.Ю., Грознова О.С., Довгань М.И. Исследование кинетики миокарда в клинической практи-

ке: нормативные показатели деформации, ротации, скручивания 4, 32

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 5, 24

Шабалина С.В., Тутельян А.В. Оценка эффективности иммунорегуляторного пептида в комплексной терапии детей с пневмониями 6, 109

Шагам Л.И., Воинова В.Ю. Возможности и ограничения высокопроизводительного секвенирования в диагностике моногенных заболеваний 2, 105

Шарахова Е.В., Саран Л.Р. Эффективность топических средств в терапии герпетической инфекции у детей 5, 113

Шарыкин А.С., Субботин П.А., Павлов В.И., Бадтиева В.А., Трунина И.И., Попова Н.Е., Шилыковская Е.В. Эхокардиографический скрининг детей и подростков при допуске к занятиям спортом 1, 71

Шуляева А.М., Пампура А.Н., Окунева Т.С. Особенности сенсibilизации к рекомбинантным аллергенам арахиса у детей с анафилаксией 4, 104

Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С., Ефремова И.В., Шишацкая С.Н., Ни А.Н., Григорян Л.А., Катенкова Э.Ю. Полиморфизм генов фолатного цикла и эндогенные пептиды у детей с аллергией к белкам коровьего молока 6, 113

Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Алимину Е.Г., Леонтьева И.В. Лабораторные маркеры поражения миокарда при сердечно-сосудистой патологии у детей 6, 82

Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Проблема оценки микроэлементозов у детей (Комментарий к статье Троегузовой Н.А. и соавт. «Особенности содержания биоэлементов в слюне и волосах юных спортсменов») 2, 89

Юрьева Э.А., Длин В.В., Кудин М.В., Новикова Н.Н., Воздвиженская Е.С., Харабадзе М.Н., Князева Д.Л. Обменные нефропатии у детей: причины развития, клинико-лабораторные проявления 2, 28

Яблонская М.И., Николаева Е.А., Шаталов П.А., Харабадзе М.Н. Полиморфизм клинических проявлений прогрессирующей митохондриальной энцефаломиопатии, ассоциированной с мутацией гена POLG1 3, 51

ИНФОРМАЦИЯ

Пост-релиз. Всероссийский конгресс «Детская кардиология-2016» 4, 294

XIII Российская конференция «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» 5, 125

Пост-релиз симпозиума «Здоровье ребенка и здоровый подход к его лечению» 6, 119

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Зеленкин И.В., Скидан И.Н. Развитие приспособлений для кормления новорожденных: исторический экскурс 1, 126

Леванович В.В., Савенкова Н.Д. Выдающийся педиатр Альберт Вазгенович Папаян (посвящается 80-летию со дня рождения) 1, 121

Памяти учителя Вячеслава Александровича Таболина 3, 132

РЕЦЕНЗИИ

Мальцев С.В. Рецензия на монографию Н.Н.Розиновой и Ю.Л. Мизерницкого «Орфанные заболевания легких у детей» 3, 134

ТЕЗИСЫ

IX Всероссийский Конгресс «Детская кардиология 2016» 3, 137

Тезисы XV Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» 4, 127

ЮБИЛЕЙ

20 лет Детскому научно-практическому центру диагностики и лечения нарушений ритма сердца 6, 6

А.Д. Царегородцев (к 70-летию со дня рождения) 4, 5

В.М. Розинов (к 70-летию со дня рождения) 4, 7

Е. С. Кешишян 5, 5

К 60-летию образования журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» 1, 5

Н.Н. Розилова (к 90-летию со дня рождения) 3, 5

Ю.Б. Юров (к 65-летию со дня рождения) 6, 5

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора В.П. Ситниковой 2, 121

простуда без призраков** осложнений



Бронхо-Мунал® 2
активирует 2 вида
иммунитета*

* 2 вида иммунитета — врожденный и приобретенный. Бронхо-МУНАЛ® стимулирует большинство лейкоцитов, тем самым активирует врожденный иммунитет. Активация приобретенного иммунитета проявляется в увеличении выработки поликлональных антител. **Бронхо-МУНАЛ® применяется в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей. Бронхо-МУНАЛ® увеличивает сопротивляемость организма к инфекциям дыхательной системы, сокращает их продолжительность и уменьшает потребность в применении других лекарственных препаратов, в особенности антибиотиков.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Бронхо-МУНАЛ® П и БРОНХО-МУНАЛ®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лизаты бактерий. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА - капсулы 3,5 мг и 7 мг.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Бронхо-МУНАЛ® П применяется у детей от 6 месяцев до 12 лет и Бронхо-МУНАЛ® - у детей старше 12 лет и взрослых: в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей; для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 6 мес (для препарата Бронхо-МУНАЛ® П) и детский возраст до 12 лет (для препарата Бронхо-МУНАЛ®); детям от 6 месяцев до 12 лет рекомендуется прием препарата Бронхо-МУНАЛ® П, капсулы 3,5 мг). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Препарат принимают по 1 капсуле в день утром, натощак, за 30 минут до еды. Детям до 3-х лет или в случае, если пациенту трудно проглотить капсулу, ее следует открыть, содержимое смешать с небольшим количеством жидкости (чай, молоко или сок). Для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита препарат применяют тремя курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. В составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей препарат применяют до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней. При проведении антибиотикотерапии Бронхо-МУНАЛ® П и Бронхо-МУНАЛ® следует принимать в сочетании с антибиотиками с начала лечения. Последующие 2 месяца возможно профилактическое применение препарата: курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Бронхо-МУНАЛ® П и Бронхо-МУНАЛ® обычно хорошо переносятся. Большинство побочных реакций отнесены к общей категории со средней или умеренно-тяжелой степенью проявления. Наиболее частым проявлением побочного действия является расстройство желудочно-кишечного тракта, кожные реакции и нарушения со стороны органов дыхания: диарея, боль в животе; кашель; сыпь. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Во избежание передозировки детям от 6 месяцев до 12 лет не следует применять Бронхо-МУНАЛ® капсулы 7 мг, предназначенный для взрослых. В случае сохраняющихся желудочно-кишечных расстройств, кожных реакций, нарушений со стороны органов дыхания или других симптомов непереносимости препарата, необходимо отменить препарата и обратиться к врачу.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru RU1608512824

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.
Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией.

SANDOZ A Novartis
Division

РЕКЛАМА

Рег. уд.: П/м 11632/01, П/м 11633/01