

# РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 62

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

1.2017

## 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

Царегородцев Александр Дмитриевич, д.м.н., проф., советник ректора, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач Российской Федерации и Республики Дагестан, г. Москва, Россия

### Заместитель главного редактора

Длин Владимир Викторович, д.м.н., проф., исполняющий обязанности директора ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия

### Ответственный секретарь

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., проф., руководитель НИЛ общей патологии ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

### Научный редактор

Николаева Екатерина Александровна, д.м.н., руководитель отделения наследственных и врожденных заболеваний с нарушением психики ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

### Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

Аксенова В.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Антонов А.Г. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Алимова И.Л. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия  
Байбарина Е.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Балькова Л.А. проф., член-корр. АН РФ, г. Саранск, Россия  
Белюсова Е.Д. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Виноградов А.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия  
Дегтярев Д.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Дементьева Г.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Запруднов А.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Захарова И.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Зелинская Д.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Кешишня Е.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Кобринский Б.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Кучеров Ю.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Леонтьева И.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Мазанкова Л.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Малявская С.И. д.м.н., проф., г. Архангельск, Россия  
Мизерницкий Ю.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Османов И.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Пампура А.Н. д.м.н., г. Москва, Россия  
Паунова С.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Савенкова Н.Д. д.м.н., проф., г. С.-Петербург  
Скрипченко Н.В. д.м.н., проф., г. С.-Петербург  
Уварова Е.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Харитоновна Л.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Школьников М.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Шумилов П.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Щербаков П.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Щербакова М.Ю. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А. д.м.н., проф., г. Казань, Россия  
Васина Т.Н. к.м.н., доцент, г. Орел, Россия  
Габдулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан  
Гнусаев С.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия  
Заболотских Т.В. д.м.н., проф., г. Благовещенск, Россия  
Игнатова М.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Козлов В.К. д.м.н., проф., г. Хабаровск, Россия  
Козлова Л.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия  
Мельникова И.М. д.м.н., г. Ярославль, Россия

Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., Дания  
Огородова Л.М. проф., г. Томск, Россия  
Переновская П.И. проф., Болгария  
Сухарева Г.Э. д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия  
Узунова А.Н. д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия  
Чепурная М.М. д.м.н., проф., г. Ростов, Россия  
Anna Gardner, Швеция  
Christer Holmberg, Финляндия  
Richard G. Boles, США

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

«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

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна

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  
ИП Медведев М.М.  
127282, г. Москва,  
ул. Полярная, д. 33, стр. 5

18+

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

Vol. 62

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

1.2017

## 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»

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

«Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii / 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.

At a reprint of materials the reference to the journal is required

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

### 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

Typography: Private entrepreneur

Medvedev M. M.

127282 Moscow, Polyarnaya str., 33, p. 5

## EDITORIAL BOARD

### Editor-in-Chief

Tsaregorodtsev Aleksander Dmitrievich, MD, PhD, Prof., Advisor to the Rector, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation and the Republic of Dagestan, Moscow.

### Deputy Editor-in-Chief

Dlin Vladimir Viktorovich, MD, PhD, Prof., Acting Director, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation, Moscow.

### Executive Secretary

Sukhorukov Vladimir Sergeevich, MD, PhD, Prof., Head, Research Laboratory of General Pathology, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

### Science Editor

Nikolaeva Ekaterina Aleksandrovna, MD, PhD, Head of the Department of Hereditary and Congenital Diseases with Mental Disorders, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

### Commissioning Manager

Pantelyushina Tatiana Viktorovna

Aksenova V.A. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Antonov A.G. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Alimova I.L. MD, PhD, Prof. Smolensk, Russia

Baibarina E.N. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Baleva L.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Balykova L.A. MD, PhD, Prof., Corresponding

Member of the Academy of Sciences of the Russian

Federation, Saransk, Russia

Belousova E.D. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Belmer S.V. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Vinogradov A.F. MD, PhD, Prof., Tver, Russia

Degtyarev D.N. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Demytyeva G.M. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Zaprudnov A.M. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Zakharova I.N. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Zelinskaya D.I. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Keshishyan E.S. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kobrinsky B.A. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kucherov Y.I. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Leontyeva I.V. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Mazankova L.N. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Malyavskaya S.I. MD, PhD, Prof., Arkhangelsk,

Russia

Mizernitsky Y.L. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Osmanov I.M. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Pampura A.N. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Paunova S.S. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Savenkova N.D. MD, PhD, Prof., Saint Petersburg,

Russia

Skripchenko N.V. PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Uvarova E.V. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kharitonova L.A. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shkolnikova M.A. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shumilov P.V. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shcherbakov P.L. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shcherbakova M.Y. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

## EDITORIAL COUNCIL

Anokhin V.A., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

Vasina T.N., MD, Cand. Med. Sci., Orel, Russia

Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan

Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia

Zabolotskikh T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk,

Russia

Ignatova M.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kozlov V.K., MD, PhD, Prof., Khabarovsk, Russia

Kozlova L.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Melnikova I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia

Nikanorova M.Y., MD, PhD, Prof., Denmark

Ogorodova L.M., MD, PhD, Prof., Tomsk, Russia

Perenovska P.L., MD, PhD, Prof., Bulgaria

Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia

Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia

Chepurnaya M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don,

Russia

Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden

Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland

Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

## ПЕРЕДОВАЯ

*Царегородцев А.Д., Ружицкая Е.А., Кистенева Л.Б.*  
Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

*Карпова А.Л., Нароган М.В., Карпов Н.Ю.*  
Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика

*Нечепоренко Н.В., Савенкова Н.Д., Калинина Н.М.*  
Роль герпесвирусной инфекции при гломерулонефрите и нефротическом синдроме у детей

*Потрохова Е.А., Сobotyuk Н.В., Бочанцев С.В., Гапоненко В.П.*  
Витамин D и аутоиммунные заболевания

*Ковтун О.П., Цывьян П.Б., Соловьева О.Э.*  
Перинатальное программирование и старение кардиомиоцитов

*Макаров Л.М.*  
Спорт и внезапная смерть у детей

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

*Тебердиева С.О., Ушакова Л.В., Филиппова Е.А., Быченко В.Г., Дорофеева Е.И., Буров А.А., Дегтярев Д.Н.*  
Диагностическая значимость методов нейровизуализации у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов

*Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б., Левчин А.М., Аверкина Л.А.*  
Динамика структурных и функциональных параметров сердца у детей первого года жизни, перенесших транзиторную ишемию миокарда в раннем неонатальном периоде

## КАРДИОЛОГИЯ

*Елисеева О.В., Школьникова М.А., Березницкая В.В., Термосесов С.А., Ковалев И.А.*  
Алгоритм топической электрокардиографической диагностики желудочковых аритмий у детей

*Грознова О.С., Тоскин Д.И., Шенцева Д.В., Довгань М.И.*  
Дилатация корня аорты у больных с синдромом Альпорта

*Баедилова М.Т., Суменко В.В., Сухоруков В.С., Лебедькова С.Е., Трусова О.Ю.*  
Эффективность энерготропной терапии при нарушении клеточного энергообмена у детей с пролапсом митрального клапана

## ЭКОПАТОЛОГИЯ

*Балева Л.С., Сухоруков В.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Воронкова А.С., Садьков А.Р.*  
Роль геномной нестабильности и экспрессии генной сети белка р53 в процессах онкогенеза в 1–2-м поколениях детей, проживающих на радиационно загрязненных территориях

## EDITORIAL

5 *Tsaregorodtsev A.D., Ruzhitskaya E.A., Kisteneva L.B.*  
Persistent infections in pediatrics: A modern view on the problem

## REVIEWS OF LITERATURE

10 *Karpova A.L., Narogan M.V., Karpov N.Yu.*  
Congenital cytomegalovirus infection: Diagnosis, treatment, and prevention

19 *Necheporenko N.V., Savenkova N.D., Kalinina N.M.*  
Role of herpesvirus infection in glomerulonephritis and nephrotic syndrome in children

26 *Potrokhova E.A., Sobotyuk N.V., Bochantsev S.V., Gaponenko V.P.*  
Vitamin D and autoimmune diseases

33 *Kovtun O.P., Tsyvian P.B., Solovyeva O.E.*  
Perinatal programming and cardiomyocyte aging

40 *Makarov L.M.*  
Sport and sudden death in children

## ORIGINAL ARTICLES

## PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

47 *Teberdieva S.O., Ushakova L.V., Filippova E.A., Bychenko V.G., Dorofeeva E.I., Burov A.A., Degtyarev D.N.*  
Diagnostic value of neuroimaging techniques in newborn infants with malformations of internal organs

53 *Lebedenko A.A., Tarakanova T.D., Kozyreva T.B., Levchin A.M., Averkina L.A.*  
Time course of cardiac structural and functional changes in babies in the first year of life who have sustained transient myocardial ischemia in the early neonatal period

## CARDIOLOGY

60 *Eliseeva O.V., Shkolnikova M.A., Bereznitskaya V.V., Termosesov S.A., Kovalev I.A.*  
An algorithm for topical electrocardiographic diagnosis of ventricular arrhythmias in children

69 *Groznova O.S., Toskin D.I., Shentseva D.V., Dovgan M.I.*  
Aortic root dilatation in patients with Alport's syndrome

74 *Baedilova M.T., Sumenko V.V., Sukhorukov V.S., Lebedkova S.E., Trusova O.V.*  
Efficiency of energy-rich therapy for cellular energy metabolic disturbances in children with mitral valve prolapse

## ECOPATHOLOGY

81 *Baleva L.S., Sukhorukov V.S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Voronkova A.S., Sadykov A.R.*  
The role of genomic instability and expression of the p53 protein gene network in the processes of oncogenesis in first- and second-generation children living in radioactively contaminated areas

**АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА***Жданова О.А.*

Сравнительная характеристика показателей физического развития детей Воронежской области в 1997–1999 и 2011–2014 гг.

*Вострикова Г.В., Ипполитова Л.И., Тимофеев Е.А., Забуронов И.С., Алексеенко Т.А., Черных С.В.*

Показатели физического развития недоношенных детей Воронежского региона

**В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ***Вялкова А.А., Гриценко В.А.*

Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения

*Сафронова А.И., Конь И.Я., Абрамова Т.В.*

Пробиотические продукты и кисломолочные напитки в питании детей раннего возраста: необходимость персонализации

*Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Старовойтов М.В., Сафронова А.И., Абрамова Т.В., Тоболева М.А., Аleshina И.В., Левчук Л.В.*

Оценка обеспеченности витаминами детей дошкольного возраста

*Иорданишвили А.К., Солдатова Л.Н., Переверзев В.С., Жмудь М.В., Жмудь О.Н.*

Стоматологическое здоровье детей, страдающих сахарным диабетом I типа и пути его улучшения

*Локшина Э.Э., Зайцева О.В.*

Современные возможности противовоспалительной терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями

**ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS**87 *Zhdanova O.A.*

Comparative characteristics of physical developmental indices in children from the Voronezh Region in 1997–1999 and 2011–2014

94 *Vostrikova G.V., Ippolitova L.I., Timofeenko E.A., Zaburunov I.S., Alekseenko T.A., Chernykh S.V.*

Physical development indices in premature children from the Voronezh Region

**GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER**99 *Vyalkova A.A., Gritsenko V.A.*

Urinary tract infection in children: Current aspects of etiological diagnosis and treatment

109 *Safronova A.I., Kon I.Ya., Abramova T.V.*

Probiotic foods and fermented milk drinks in infant nutrition: A need for personalization

114 *Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Starovoytov M.V., Safronova A.I., Abramova T.V., Tobileva M.A., Aleshina I.V., Levchuk L.V.*

Assessment of vitamin supply in preschoolers

121 *Iordanishvili A.K., Soldatova L.N., Pereverzev V.S., Zhmud M.V., Zhmud O.N.*

Dental health in children with type 1 diabetes mellitus and ways of its improvement

127 *Lokshina E.E., Zaytseva O.V.*

Current possibilities of anti-inflammatory therapy in children with acute respiratory diseases

## Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему

А.Д. Царегородцев<sup>1</sup>, Е.А. Ружицкая<sup>1</sup>, Л.Б. Кистенева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ ФНИЦЭМ им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия

## Persistent infections in pediatrics: A modern view on the problem

A.D. Tsaregorodtsev<sup>1</sup>, E.A. Ruzhitskaya<sup>1</sup>, L.B. Kisteneva<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Honored Academician N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Клиническое и социальное значение персистирующих инфекций сохраняет свою актуальность. Основными аспектами этой педиатрической проблемы: эпидемиология и патогенез персистирующих инфекций, клинические проявления, возможности лечения и профилактики, предикции активного размножения инфекционных агентов. Недостаточно изученными остаются вопросы взаимодействия в организме человека персистирующих вирусов и вирусов, вызывающих острые инфекционные заболевания. Нет ответа на вопрос о характере этого взаимодействия (синергического, конкурентного) или отсутствии такового. Неясно, каково взаимодействие персистирующих вирусов с геномом хозяина. Недостаточно изучены семейные и межсемейные варианты персистирующих инфекций, что имеет ключевое значение для предупреждения контаминации не только ребенка, но и плода. В настоящей работе внимание акцентировано на наиболее важных и интересных медицинских и биологических аспектах проблемы персистирующих инфекций, даны ответы на некоторые из них.

**Ключевые слова:** дети, персистирующие инфекции, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита В.

**Для цитирования:** Царегородцев А.Д., Ружицкая Е.А., Кистенева Л.Б. Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 5–9. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-5-9

The clinical and social impacts of persistent infections remain relevant. The main aspects of this pediatric problem are the epidemiology and pathogenesis of persistent infections, their clinical manifestations, possibilities for their treatment and prevention, and prediction of the active reproduction of infectious agents. The issues of the human body's interaction of persistent viruses with viruses that cause acute infectious diseases remain inadequately studied. There is no answer to the question as to the nature of this (synergistic, competitive) interaction or lack thereof. It is unclear how the persistent viruses interact with the host genome. The family and interfamily types of persistent infections, which is of key value in infection prevention in not only a baby, but also in a fetus, have not been adequately explored. This paper focuses on the most important and interesting medical and biological aspects of the problem of persistent infections and gives answers to some of them.

**Key words:** children, persistent infections, cytomegalovirus, herpes simplex virus, human immunodeficiency virus, hepatitis B virus.

**For citation:** Tsaregorodtsev A.D., Ruzhitskaya E.A., Kisteneva L.B. Persistent infections in pediatrics: A modern view on the problem. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62: (1): 5–9 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-5-9

Проблема персистирующих инфекций по-прежнему представляет научный и практический интерес для современной педиатрии. Персистирующие инфекционные агенты (вирусы, хламидии, микоплазма и пр.) могут длительное время находиться в организме человека в латентном состоянии, без клинической манифестации. Индуцировать их внутриклеточное размножение способно изменение

экзогенных и/или эндогенных условий (изменение климата, недостаточность иммунной системы, стрессы, эндокринные нарушения и пр.), следствием чего может быть поражение многих органов и тканей ребенка, а нередко и развитие тяжелого хронического заболевания [1].

Важными вопросами этой медицинской, в частности педиатрической проблемы являются эпидемиология и патогенез персистирующих инфекций, их клинические проявления, возможности и особенности диагностики, терапевтическая тактика и профилактика вызванных ими заболеваний.

Риск контаминации инфекции определяется разными факторами, в том числе природой возбудителя, возрастом, состоянием иммунитета ребенка и его матери, социальной средой. Так, герпесвирусами ребенок может инфицироваться внутриутробно или в течение первых лет жизни [2, 3]. Дети в пубертатном

© Коллектив авторов, 2017

**Адрес для корреспонденции:** Царегородцев Александр Дмитриевич – д.м.н., проф., советник ректора РНИМУ имени Н.И. Пирогова  
Ружицкая Елена Аполосовна – к.м.н., вед.н.сотр. научно-исследовательской лаборатории общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева  
125412 Москва, ул.Талдомская, д.2

Кистенева Лидия Борисовна – д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии, профилактики и диагностики вирусных гепатитов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского  
123098 Москва, ул. Гамалеи, д.16

периоде и подростки представляют собой группу высокого риска заражения внутриклеточными паразитами, что обусловлено не только биологическими и физиологическими особенностями организма в этом возрасте, но и характером социальных контактов. Инфекции, которые передаются преимущественно аэрозольным путем, например *Mycoplasma pneumoniae*, могут представлять опасность в любом возрасте [4].

В настоящее время доказана этиологическая роль персистирующих инфекций в развитии широкого ряда хронических заболеваний, обострение которых совпадает с периодом активного размножения микроорганизмов или непосредственно следует за ним. Практически каждая из персистирующих инфекций может при определенных условиях вызвать от одного до нескольких серьезных заболеваний.

У детей, особенно в раннем возрасте, заболевания могут протекать в острой форме, что чаще наблюдается при первичном инфицировании [3, 5]. Клинические проявления, вызванные персистирующими инфекциями, можно считать маркером иммунного неблагополучия. Так, вследствие несовершенства иммунной системы в младенческом возрасте у детей чаще развиваются заболевания, связанные с персистирующими вирусами и внутриклеточными паразитами.

Клиническая картина, типичная для конкретного возбудителя, не всегда развивается в полной мере, однако можно выявить признаки (чаще лабораторные), которые указывают на его присутствие. Так, при персистенции цитомегаловируса у лиц без иммунной недостаточности, как правило, не наблюдается каких-либо клинических проявлений. У большинства же иммунокомпрометированных лиц, в том числе у ВИЧ-инфицированных, а также у больных, получающих иммуносупрессирующую терапию, цитомегаловирус может вызвать серьезное заболевание, вплоть до смертельного исхода [6].

Персистирующий инфекционный процесс с неидентифицированным возбудителем зачастую протекает с неопределенной симптоматикой: аденопатия, бронхолегочная патология с минимальными признаками (трахеиты, бронхиты), слабовыраженные неврологические проявления, вялотекущие заболевания системы органов пищеварения, хронические абдоминальные боли и/или дискомфорт неясного генеза, вялотекущие воспалительные заболевания почек и мочевыводящей системы и пр. Нечеткость клинической картины или многообразие клинических проявлений заболеваний, вызванных персистирующими инфекциями, нередко препятствует ранней постановке диагноза и своевременному назначению адекватного специфического лечения.

Еще немногим более 20 лет назад выявление персистирующих инфекций вызывало значительные трудности. Результатом чего была неверная оценка частоты инфицирования: при отсутствии адекватного

методического арсенала для проведения исследования допускалась гиподиагностика, при применении иммунофлюоресцентных методов — гипердиагностика. С внедрением в лабораторную практику методов полимеразной цепной реакции диагностика персистирующих инфекций перешла на новый качественный уровень. В настоящее время всестороннее обследование ребенка и членов его семьи позволяет не только констатировать наличие конкретной инфекции, но и определить штамм возбудителя, иммуногенность, степень патогенности, стадию биологического цикла, степень активности вегетации и нередко — точную локализацию области активного размножения.

Благодаря современному высокому уровню диагностики стало возможным выявлять инфекции уже в латентном периоде биологического цикла. По сути это доклиническая диагностика, которая открывает перспективы для прогноза заболевания, вызванного персистирующей инфекцией [1].

Косвенными признаками состояния, которые дают основание для доклинического обследования ребенка, являются:

- наличие в ближайшем окружении ребенка людей с латентными или клиническими формами внутриклеточной персистирующей инфекции;
- немотивированная транзиторная лихорадка;
- лимфоаденопатии;
- наличие у ребенка вялотекущих заболеваний органов пищеварения, дыхания, нервной системы, хронических абдоминальных болей, воспалительных заболеваний мочевыводительной системы, половых органов, суставов неясного генеза;
- наличие хронических воспалительных заболеваний и их частые обострения.

Решение задач лечения, профилактики и прогнозирования активного размножения инфекции в настоящее время не столь успешно, как в области диагностики.

Несмотря на широкий спектр противовирусных, антибактериальных, иммунотропных препаратов, полноценного терапевтического эффекта не всегда удается достичь, особенно при лечении детей. Причин несколько. Основные из них: а) токсичность и побочные действия многих медикаментозных средств, что ограничивает их применение в педиатрии, особенно у детей раннего возраста; б) отсутствие целенаправленного эффекта; в) бессмысленность применения препаратов в латентном периоде биологического цикла инфекционного процесса; г) дороговизна некоторых из них, например противовирусных препаратов; д) необходимость длительного применения медикаментозных средств и сложность курса лечения; е) отсутствие возможности профессионального наблюдения и динамического лабораторного контроля.

Программа профилактики развития заболеваний должна быть дифференцированной для тех инфек-

ций, которыми ребенок заражается внутриутробно или в первые годы жизни, и тех, которые чаще передаются половым и парентеральным путем и представляют повышенную опасность для подростков и взрослых репродуктивного возраста. Если в первом случае важно избежать передачи инфекции плоду или младенцу в первые 3 года жизни, так как именно в этом возрасте клинические проявления вызванных инфекциями заболеваний наиболее опасны, то во втором случае важно в принципе предотвратить контаминацию.

Важнейшим условием профилактики активных персистирующих инфекций, в том числе цитомегаловирусной инфекции, у беременных является квалифицированная и систематизированная медицинская помощь. Профилактические меры, помимо средств и навыков гигиены, должны включать максимальную информированность населения, обучение навыкам использования доступных профилактических средств, например контрацептивов, особенно в старшем школьном и юношеском возрасте. Врачи всех специальностей должны быть осведомлены о возможном влиянии этой инфекции на организм беременной женщины, о воздействии цитомегаловируса на иммунную систему, об основных направлениях профилактики и лечения цитомегаловирусной инфекции.

В настоящее время завершается работа по внедрению активной вакцинации против цитомегаловирусной инфекции, что является оптимальным способом предотвращения первичной инфекции: разработаны и оценены в 1-й и 2-й фазах клинических испытаний две вакцины — аттенуированная живая HCMV-вакцина Towne 125 и вакцина субъединичного гликопротеина В [7, 8]. Однако в целом проблема профилактики персистирующих инфекций на современном этапе требует серьезного решения.

Изучение тематической литературы показало, какие аспекты проблемы персистирующих инфекций составляют предмет современного научного исследования. Внимание специалистов в наибольшей степени привлекают вопросы вакцинации против цитомегаловируса [9], исследование патогенетической роли вируса простого герпеса 1-го типа при заболеваниях центральной нервной системы [10] и ассоциации цитомегаловируса с синдромом дефицита внимания и гиперактивности у детей [11]. По-прежнему актуально изучение эпидемиологии, профилактики и лечения перинатальных инфекций, ассоциированных с цитомегаловирусом и вирусом герпеса зостер [12]. Современные ученые ищут «диагностические ключи» к разгадке энцефалитов, ассоциированных с вирусом герпеса человека 6-го типа, энцефалопатии Wernicke's и энцефалопатии после трансплантации костного мозга детям [13]; проводится изучение патогенетической роли персистирующих вирусов (цитомегаловируса, вируса иммунодефицита человека, вируса гепатита В,

парвовируса) в развитии стероидрезистентного нефротического синдрома у детей [14]. Ведется анализ особенностей течения атипичной пневмонии, ассоциированной с *Mycoplasma pneumoniae*; при этом заболевании исследуются вопросы резистентности к макролидам и способы лечения детей, изучают факторы воспаления при инфицировании *Mycoplasma pneumoniae* [4, 15, 16].

Таким образом, можно сказать, что в последнее время исследователей интересуют в основном те же вопросы, что и 15–20 лет назад. Очевидно, что, несмотря на чрезвычайно большой объем накопленных за этот период знаний, до сих пор не существует единого мнения даже по такому сугубо практическому разделу, как лечение: лечить или не лечить персистирующие инфекции, а если лечить, то чем и когда. Кроме того, специалистами утрачена свежесть восприятия проблемы.

Мы решили осветить ряд неординарных вопросов, которые могут способствовать выходу из научного тупика. Прежде всего следует напомнить, что некоторые инфекции, в частности герпесвирусы, присутствуют в организме подавляющего большинства населения (у 80–100% индивидуумов) с раннего возраста, являясь нормальной составляющей нашего биологического микромира. Инфицированный этими вирусами человек остается инфицированным практически в течение всей жизни. Поэтому активность персистирующих вирусов направлена не на уничтожение хозяина, а на адаптацию к длительному существованию в его организме. Однако те возбудители, которые инфицируют организм человека не в раннем возрасте, а позднее, как правило, более агрессивны по отношению к нему.

Сотрудниками Центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи опубликована работа (2015 г.), в которой показано, что частота инфицирования ребенка разными респираторными вирусами находится в зависимости от активности герпесвирусов, персистирующих в его организме [17, 18]. Вопрос взаимодействия в организме человека персистирующих герпесвирусов и вирусов, вызывающих острые инфекционные заболевания, практически не изучен. Не получен пока ответ на вопрос о характере этого взаимодействия: синергичного, конкурентного или отсутствие такового. Неясно, существует ли в природе феномен антагонизма инфекций, пожизненно присутствующих в организме, и тех, которые при выздоровлении элиминируются. Неизвестно, каковы механизмы указанного и можно ли их использовать для профилактики острых инфекционных заболеваний.

Более того, практически не исследованы механизмы взаимодействия различных герпесвирусов при активных микст-инфекциях; нет объяснения, по каким причинам у некоторых детей активна только одна персистирующая инфекция, а у других — несколько.

Не изучены, в частности, дефекты иммунных механизмов, определяющих такое различие.

Известно, что большинство внутриклеточных инфекций обладает эпителиотропностью, что увеличивает вероятность контаминации при контактах между людьми, так как в основном именно эпителиальные клетки покидают организм в составе секретов и испражнений. В то же время контаминация персистирующими инфекциями, которые передаются преимущественно парентеральным путем (например, гепатит В, ВИЧ), затруднена; такие возбудители, как правило, более агрессивны по отношению к организму хозяина, и патогенность этих инфекций выражена в большей степени.

Известно, что наследственный материал персистирующих герпесвирусов после контаминации локализуется в ядре зараженной клетки, однако до конца неясно, каково его взаимодействие с геномом хозяина. Ведь, если клетка погибает, то вместе с нею теряется и геном вируса. С биологической точки зрения оправдана возможность выделенных вместе с секретами и испражнениями нежизнеспособных клеток стать источником контаминации другого человека.

Подробно механизмы взаимодействия персистирующих инфекций с организмом-хозяином до настоящего времени не изучены. В частности, до сих пор неясно, каково их участие в межклеточной кооперации, которая является интегрирующей основой не только функционирования, но и самого существования организма человека. В этой связи возникает вопрос, насколько древним с эволюционной точки зрения является взаимодействие системы человек–инфекция. Ведь механизмы адаптации например герпесвирусов к организму человека настолько совершенны, что по сути эти вирусы пожизненно представляют собой часть внутреннего микромира. Одна из причин этого – индукция высокой степени толерантности, причем чаще всего не врожденной, а формирующейся в первые годы жизни ребенка. Все специалисты, имеющие отношение к медицине, знают, каких усилий стоит достижение кратковременной толерантности, например при трансплантациях. Возможно, исследование приспособительных механизмов персистирующих инфекций перспективно и в этом отношении. Перечисленные вопросы касаются не только медицины, но и биологии, но от этого их исследование не становится менее важным.

К практическим с точки зрения педиатрии, но малоизученным к настоящему моменту аспектам проблемы персистирующих инфекций относятся следующие:

– Все специалисты знают, что при интерпретации лабораторных данных, относящихся к специфическим иммунным реакциям, нужно учитывать возрастные особенности титров антител, что представляет собой значительные трудности, особенно в течение первого года жизни, когда в биологических

жидкостях достаточно высок уровень материнских антител. На практике мало кто из педиатров учитывает индивидуальные особенности продукции антител у детей первых лет жизни, хотя это крайне необходимо для оценки активности инфекции и, следовательно, для решения вопроса о назначении терапии.

– Будучи частью внутреннего микромира человека, персистирующие инфекции не могут не реагировать на назначенное ребенку медикаментозное лечение. Так, сотрудниками Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева показано, что применение иммуносупрессивной терапии, в частности кортикостероидов, ассоциировано с активацией репликации герпесвирусов. Однако эта проблема остается малоисследованной, как и вопрос о влиянии на размножение вирусов большинства медикаментозных средств, которые не считаются противовирусными или иммулотропными.

– Недостаточно изученными в настоящее время остаются ассоциации персистирующих инфекций с соматическими заболеваниями. Научные сведения по этому вопросу крайне фрагментарны и не всегда известны педиатрам. Например, существуют данные о важной роли хламидийной инфекции в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, а вируса Эпштейна–Барр – в развитии артритов и артрозов, однако этот аспект проблемы требует более детального исследования.

– Малоизученной остается роль персистирующих инфекций в развитии ЛОР-патологии (ринитов, отитов, синуситов), а также заболеваний желудочно-кишечного тракта, хотя по малочисленным работам перспективность таких исследований очевидна, да и материал для научного анализа вполне доступен.

– Прямым следствием высокого методического уровня лабораторных исследований явилось изучение в последние годы герпесвирусов 7-го и 8-го типов, однако их взаимодействие с организмом ребенка остается неясным.

– Недостаточно изучены семейные и межсемейные варианты персистирующих инфекций, а это имеет ключевое значение для предупреждения контаминации не только ребенка, но и плода.

– Следует помнить, что персистирующие инфекции даже в латентном состоянии представляют собой угрозу развития заболевания. Поэтому практически важным, но малоизученным вопросом остается предикция возникновения клинических проявлений патологии.

В заключение необходимо подчеркнуть, что, несмотря на чрезвычайно тесные, пожизненные контакты человека с персистирующими инфекциями, многие важные для медицины и для педиатрии, в частности явления, связанные с их жизнедеятельностью, по-прежнему остаются для нас тайной. Объем знаний, накопленных за последние два десятилетия

тилетия, чрезвычайно велик, но до сих пор нет единого мнения по поводу длинного перечня вопросов. Коллектив авторов надеется, что, благодаря сохраняющемуся интересу к проблеме персистиру-

ющих инфекций и продолжению исследований сотрудниками ряда научно-исследовательских учреждений, на некоторые из них ответ будет найден.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Bale J.F.Jr.* Cytomegalovirus infections. *Semin Pediatr Neurol* 2012; 19: (3): 101–106.
2. *Адиева А.А.* Роль цитомегаловирусной инфекции в патологии плода и новорожденного. Поиск новых противовирусных средств. Автореф. дисс...д.б.н. М 2009; 49. [Adieva A.A. The role of cytomegalovirus infection in pathology of the fetus and newborn. The search for new antiviral agents. Avtoref. diss. ... doctor boil. Sci. Moscow, 2009; 38. (in Russ)]
3. *Кистенева Л.Б.* Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии. *Детские инфекции* 2013; (12): 44–47. [Kisteneva L.B. The role of cytomegalovirus infection in the formation of perinatal pathology. *Detskie infectii* 2013; 12: (3): 44–47. (in Russ)]
4. *Pereyre S., Goret J., Bebear C.* Mycoplasma pneumoniae: Current Knowledge on Macrolide Resistance and Treatment. *Front Microbiol* 2016; 7: 974. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00974.
5. *Кравченко Л.В.* Состояние иммунной системы у детей первых месяцев жизни с герпесвирусной инфекцией. *Педиатрия* 2008; 87: (1): 52–58. [Kravchenko L.V. The immune system in children of first months of life with herpes. *Pediatriya* 2008; 87: (1): 52–58. (in Russ)]
6. *Singh L., Mishra S., Prasanna S., Cariappa M.P.* Seroprevalence of TORCH infections in antenatal and HIV positive patient populations. *Med J Armed Forces India* 2015; 71: (2): 135–138.
7. *Krause P.R., Bialek S.R., Boppana S., Griffiths P.D., Laughlin C.A., Ljungman P. et al.* Priorities for CMV vaccine development. *Vaccine* 2013; 32: (1): 4–10. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.09.042.
8. *Rieder F., Steiner C.* Cytomegalovirus vaccine: phase II clinical trial results. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: Suppl (5): 95–102.
9. *McCormick A.L., Mocarski E.S.* A universal cytomegalovirus (CMV) vaccination promises to reduce the burden of the developmental damage transplacental transmission would reduce CMV congenital disease and CMV-associated still births and leave populations less susceptible to opportunistic CMV disease. *Cell Mol Immunol* 2015; 12: 170–179.
10. *Lafaille F.G., Ciancanelli M.J., Studer L., Smith G., Notarangelo L., Casanova J.-L., Zhang S.-Y.* Herpes simplex virus 1 (HSV-1) is a common virus that can rarely invade the human central nervous system (CNS), causing devastating encephalitis. *Front Microbiol* 2015; 6: 208. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00208.
11. *Zhou R., Xia Q., Shen H., Yang X., Zhang Y., Xu J.* Diagnosis of children's attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and its association with cytomegalovirus infection with ADHD: a historical review. *Int J Exp Med* 2015; 8: (8): 13969–13975. www.ijcem.com/ISSN: 1940-5901/IJ-CEM0008221.
12. *Bialas Kristy M.* Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention, and treatment. *Clin Perinatol* 2015; 42: (1): 61–71. DOI: 10/1016/J.clp.2014.10.006.
13. *Sadighi Z.* Diagnostic Clues to Human Herpesvirus 6 Encephalitis and Encephalopathy after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. *J Child Neurol* 2015; 30: (10): 1307–1314. DOI: 10.1177/0883073814560628.
14. *Dettmar A.K., Oh J.* Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is the most common cause of steroid resistant nephrotic syndrome in children. *Bio Med Res Int* 2016; 2016: 7351964. DOI: 10.1155/2016/7351964.
15. *Meyer Sauteur P.M., Unger W.W., Nadal D., Berger C., Vink C., van Rossum A.M.* Infection with and Carriage of Mycoplasma pneumoniae in Children. *Front Microbiol* 2016; (7): 329. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00329.
16. *Климова Р.Р., Околышева Н.В., Чичев Е.В., Тюленев Ю.А., Кистенева Л.Б., Малиновская В.В., Куц А.А.* Частота обнаружения герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной инфекцией и их влияние на тяжесть заболевания. *Педиатрия* 2014; 93: (1): 44–49. [Klimova R.R., Okolisheva N.V., Chochev E.V., Tulenev Y.A., Kisteneva L.B., Malinovskaya V.V., Kusch A.A. The frequency of detection of herpesvirus infections in frequently ill children with acute respiratory infections and their influence on disease severity. *Pediatriya* 2014; 93: (1): 44–49. (in Russ)]
17. *Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В., Чешик С.Г., Парфенов В.В. и др.* Влияние виферонотерапии на вирусологическую и клинико-иммунологическую характеристику детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60: (2): 78–86. [Okolisheva N.V., Kisteneva L.B., Vishlova E.N., Malinovskaya V.V., Cheshik S.G., Parfenov V.V. et al. The influence of viferon therapy on virological and clinico-immunological characteristics in children of early age with acute respiratory viral infection. *Ross Vestn Perinatol i Pediatr* 2015; 60: (2): 78–86. (in Russ)]

Поступила 07.12.16

Received on 2016.12.07

*Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить*

*The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported*

## Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика

А.Л. Карпова<sup>1,2</sup>, М.В. Нароган<sup>3,4</sup>, Н.Ю. Карпов<sup>5</sup><sup>1</sup>ГБУЗ Калужской области «Калужская областная клиническая больница», Калуга;<sup>2</sup>Ярославский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Ярославль;<sup>3</sup>ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва;<sup>4</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени М.И. Сеченова, Москва;<sup>5</sup>ГБУЗ Ярославской области «Тутаевская ЦРБ», Тутаев, Россия

## Congenital cytomegalovirus infection: Diagnosis, treatment, and prevention

A.L. Karpova<sup>1,2</sup>, M.V. Narogan<sup>3,4</sup>, N.Yu. Karpov<sup>5</sup><sup>1</sup>Kaluga Reginal Clinical Hospital, Kaluga;<sup>2</sup>Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl;<sup>3</sup>Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow;<sup>5</sup>Tutaev Central District Hospital, Tutaev, Yaroslavl Region, Russia

Врожденная цитомегаловирусная инфекция – инфекционное заболевание, развивающееся в результате антенатального трансплацентарного заражения плода цитомегаловирусом. Указанный вирус является наиболее распространенной причиной врожденных инфекций во всем мире. Врожденная цитомегаловирусная инфекция может развиваться как после первичного заражения серонегативной беременной женщины (primary), так и за счет реактивации вируса или реинфекции другими штаммами во время беременности (non-primary). В неонатальном периоде у 85–90% детей, инфицированных внутриутробно, наблюдается бессимптомное или субклиническое течение болезни. В остальных случаях клиническая картина характеризуется поражением различных органов и нередко вовлечением ЦНС. При тяжелом течении заболевания проводится медикаментозное лечение противовирусными препаратами, относящимися до сих пор к группе «off-label». У детей, инфицированных цитомегаловирусом внутриутробно, даже при отсутствии симптомов в неонатальном периоде, могут развиваться отдаленные последствия, наиболее часто – тугоухость. Для своевременного лечения и реабилитации отдаленных проявлений врожденной цитомегаловирусной инфекции рекомендуется проводить контроль слуха, офтальмологическое и неврологическое наблюдение до школьного возраста. Важной стратегией снижения частоты врожденной цитомегаловирусной инфекции является профилактика заболевания у беременных женщин путем распространения информации о заболевании в общедоступных источниках и обучения несложным гигиеническим мероприятиям.

**Ключевые слова:** дети, врожденная цитомегаловирусная инфекция, ЦНС, слух, хориоретинит, ганцикловир, валганцикловир.

**Для цитирования:** Карпова А.Л., Нароган М.В., Карпов Н.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 10–18. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18

Congenital cytomegalovirus infection is an infectious disease that results from antenatal transplacental transmission of cytomegalovirus to a fetus. The above virus is the most common cause of congenital infections worldwide. Congenital cytomegalovirus infection may develop both after primary infection of a seronegative pregnant women (primary) and due to reactivation of the virus or reinfection with other virus strains during pregnancy (non-primary). In the neonatal period, 85-90% of children infected in utero are observed to have an asymptomatic or subclinical course of the disease. In other cases, the clinical picture is characterized by lesions of various organs and by frequent CNS involvement. In its severe course, the disease is treated with antiviral drugs that are so far referred to as an “off-label” group. Even in the absence of symptoms in the neonatal period, the babies infected with CMV in utero may develop late sequels, with hearing loss being most common. Preschool hearing control and ophthalmologic and neurologic monitoring are recommended for the timely treatment and rehabilitation of late manifestations of congenital cytomegalovirus infection. The important strategy to reduce the incidence of congenital cytomegalovirus infection is its prevention in pregnant women, by disseminating information about the disease in the publicly accessible sources of information and by teaching simple hygienic practices.

**Key words:** children, congenital cytomegalovirus infection, central nervous system, hearing, chorioretinitis, ganciclovir, valganciclovir.

**For citation:** Karpova A.L., Narogan M.V., Karpov N.Yu. Congenital cytomegalovirus infection: Diagnosis, treatment, and prevention. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62: (1): 10–18 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18

© Коллектив авторов, 2017

**Адрес для корреспонденции:** Карпова Анна Львовна – к.м.н., зам. главного врача по детству Перинатального центра Калужской областной клинической больницы, ассистент кафедры поликлинической терапии и клинической лабораторной диагностики с курсом общей врачебной практики Института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета

248007 Калуга, ул. Вишневого, д. 1

Нароган Марина Викторовна – д.м.н., вед. научн. сотр. Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, профессор кафедры неонатологии 1 МГМУ имени М.И. Сеченова.

117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Карпов Николай Юрьевич – зав. акушерским отделением Тутаевской ЦРБ 150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5

**В**рожденная цитомегаловирусная инфекция – инфекционное заболевание, развивающееся в результате антенатального трансплацентарного заражения плода цитомегаловирусом (код P35.1 по МКБ10) [1–5]. Цитомегаловирус является наиболее распространенной причиной врожденных инфекций. Частота врожденной цитомегаловирусной инфекции составляет в мире в среднем около 1%; в развитых странах эта инфекция встречается реже, чем в развивающихся: 0,2–2 и 0,6–5,4% соответственно [2, 6–9]. Специфические антитела к цитомегаловирусу также реже обнаруживаются у беременных женщин в раз-

витых странах – у 40–70%, против 80–100% в развивающихся странах [3, 9]. Таким образом, частота врожденной цитомегаловирусной инфекции выше в странах с более высоким распространением серопозитивности среди населения, где врожденная инфекция обусловлена первичной (non-primaгу) цитомегаловирусной инфекцией у беременных женщин [9–12].

При врожденной цитомегаловирусной инфекции первоначально происходит инфицирование плацентарной ткани и затем заражение плода; в последующем плод также инфицируется, заглатывая инфицированные околоплодные воды [1, 3, 4]. При первичной цитомегаловирусной инфекции во время беременности риск передачи ее плоду составляет в среднем 30–35% [6, 7]. Считается, что в случаях первичной цитомегаловирусной инфекции, которая связана с реактивацией цитомегаловируса или реинфекцией другими штаммами, риск передачи вируса плоду ниже. Однако насколько иммунитет матери может защитить плод от инфицирования, точно не известно. Частота реактивации/реинфекции цитомегаловирусом во время беременности не определена, в связи с чем риск инфицирования плода в этих случаях остается неясным [6]. Кроме того, показано, что риск трансмиссии цитомегаловируса плоду от серопозитивных женщин может зависеть от некоторых факторов, в частности, он повышается при реинфекции несколькими штаммами вируса во время беременности [13].

Ранее полагали, что более тяжелое течение врожденной цитомегаловирусной инфекции и более частые последствия наблюдаются у детей, рожденных от женщин с первичной инфекцией во время беременности. Однако последние исследования показали, что тяжесть течения и последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции могут значительно различаться при первичной и непервичной цитомегаловирусной инфекции [10–12, 14].

Врожденную цитомегаловирусную инфекцию необходимо отличать от приобретенной формы у новорожденных и младенцев, которая возникает в результате интранатального или постнатального заражения ребенка и манифестирует после 3 нед жизни (B25.8 по МКБ10) [7]. Вариант интранатальной цитомегаловирусной инфекции (natal, perinatal, intranatal, in partum, parturitional) развивается в результате заражения ребенка инфицированным шеечно-влагалищным секретом при естественных родах. После рождения заражение цитомегаловирусом наиболее часто происходит через грудное молоко, но также оно возможно в результате трансфузии препаратов донорской крови и контакта с инфицированными биологическими жидкостями. По критериям диагностики, клиническим проявлениям и последствиям эти варианты схожи, поэтому зарубежные авторы относят их к приобретенной форме инфекции [1, 3–5, 15, 16].

### Клиническая картина и диагностика врожденной цитомегаловирусной инфекции

В литературе рассматриваются симптоматический и бессимптомный (или субклинический) варианты течения врожденной цитомегаловирусной инфекции, причем последний встречается в 85–90% случаев. Однако до настоящего времени нет единых критериев для определения этих вариантов [5–7, 11, 14, 15]. Так называемый «бессимптомный вариант» допускается с определенной долей условности, так как он может включать легкие и неспецифические проявления в неонатальном периоде (задержка внутриутробного развития, недоношенность, преходящая тромбоцитопения более  $100 \cdot 10^3/\text{мкл}$  и др.). Кроме того, в исходе данного варианта у 7–15% детей формируется тугоухость, а у 1,2% могут развиваться зрительные расстройства и хориоретинит [1, 7, 15, 17]. По вышеперечисленным причинам не представляется возможным выделить и такое понятие, как «носительство» цитомегаловируса у новорожденных детей, и данный термин мы не встретили в зарубежной литературе. Таким образом, несмотря на некоторую неопределенность, очевидно, что большинство случаев врожденной цитомегаловирусной инфекции протекает субклинически с отсутствием или легкими неспецифическими симптомами в неонатальном периоде, однако это не исключает риск отдаленных последствий. Симптоматический вариант врожденной цитомегаловирусной инфекции проявляется поражением внутренних органов, нередко с вовлечением ЦНС, и патологическими лабораторными тестами (см. таблицу).

Заражение плода в первой половине беременности наиболее опасно, так как цитомегаловирус обладает тератогенным свойством. Инфицирование до 24-й недели беременности, пока не закончилось основное морфологическое формирование и нейрональная миграция в головном мозге плода, приводит к различным мальформациям головного мозга, нарушению формирования коры (полимикририя, лиссэнцефалия, пахиририя, шизэнцефалия, нейрональные гетеротопии), микроцефалии, гипоплазии мозжечка, вентрикуломегалии [4–6, 18].

По данным пренатального ультразвукового исследования, признаками врожденной цитомегаловирусной инфекции может быть широкий спектр неспецифических патологических изменений: утолщение плаценты, маловодие, многоводие, задержка развития плода, гепатоспленомегалия, наличие перикардальной и плевральной жидкости, асцит, водянка плода, микроцефалия, вентрикуломегалия, аномалии головного мозга, гиперэхогенные очаги в перивентрикулярных областях головного мозга, а также в печени и кишечнике, пиелоктазия, гиперэхогенные почки, гипоплазия легких, илеус, кардиомегалия [3, 19–21]. При этом ряд авторов выделяют эхографические признаки, которые могут быть характерными именно для цитомегаловирусной инфекции,

к ним относят кистозные структуры в перивентрикулярной области около затылочных и височных рогов боковых желудочков мозга плода [21].

Как уже отмечалось, клиническая картина врожденной цитомегаловирусной инфекции в неонатальном периоде варьирует от легких неспецифических проявлений до тяжелого поражения различных органов [1, 2, 4–6, 14, 16, 17, 22–24] (см. таблицу). Изменения со стороны ЦНС, по данным нейровизуализации, встречаются в 50–87% случаев при симптоматическом варианте. Характерно повреждение герминального матрикса, белого вещества мозга и коры. Обусловленные цитомегаловирусной инфекцией воспалительные и некротические изменения в этих зонах приводят к образованию кист и кальцификатов [2, 4, 15, 18] (рис. 2, 3). При нейровизуализации могут регистрироваться следующие изменения: кальцинаты (наиболее часто перивентрикулярные, а также кортикальные), кисты (субэпендимальные, перивентрикулярные, порэнцефалические), вентрикулодилатация, лентикюлостриарная васкулопатия, редко – интракраниальные кровоизлияния. Магнитно-резонансная томография – недостаточно чувствительный метод для выявления кальцификатов, но с ее помощью наилучшим образом можно диагностировать нарушения нейрональной миграции, мальформации коры, кортикальную атрофию и задержку миелинизации [2, 4, 15, 18, 25–27]. Изменения цереброспинальной жидкости, как результат цитомегаловирусного

энцефалита, характеризуются лимфоцитарным плеоцитозом и повышением концентрации белка [4].

По современным представлениям, диагностика врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденного ребенка основывается на обнаружении ДНК цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в первые 3 нед жизни [1, 5, 8, 13, 15, 28, 29], однако ряд авторов ограничивают сроки диагностики первыми двумя неделями жизни [6, 11, 16, 25, 27, 30, 31]. При выделении вируса после 2–3 нед жизни уже нельзя исключить интранатальное или постнатальное заражение.

Для взятия анализа может использоваться буккальный соскоб, моча, кровь. Предпочтительнее буккальный соскоб или моча, так как они содержат большую концентрацию вируса, исследования являются высокочувствительными и неинвазивными [1, 5, 8, 15, 32–34]. Для буккального соскоба определена чувствительность >97% и специфичность 99,9% [35].

При использовании буккального соскоба у детей, находящихся на грудном вскармливании, следует исключить попадание молока в образец во избежание детекции цитомегаловируса, который часто присутствует в грудном молоке. В связи с этим рекомендуется взятие буккального соскоба через 90 мин после кормления, а в случае положительного результата – провести подтверждающий анализ мочи [32].

В ряде зарубежных исследований для детекции цитомегаловируса используется метод ПЦР на выс-

Таблица. Клиническая характеристика врожденной цитомегаловирусной инфекции

Органы и системы	Симптомы и патологические состояния
Общие	Лихорадка Задержка внутриутробного развития Недоношенность
ЦНС	Микроцефалия Угнетение ЦНС Мышечная гипотония Менингоэнцефалит Судороги
Слух	Ранняя сенсоневральная глухота
Кровь	Тромбоцитопения Анемия, в том числе гемолитическая
Кожа	Сыпь (пятнисто-папулезная, петехиальная, по типу «черничного кекса») (рис. 1)
Желудочно-кишечный тракт	Гепатоспленомегалия Холестаз Гепатит Рвота Некротический энтероколит
Глаза	Хориоретинит Гипоплазия/атрофия зрительного нерва Микрофтальмия Помутнение роговицы И др.
Легкие	Пневмония
Другие возможные (редкие)	Дилатация восходящей аорты [24]

шенных пятен периферической крови. Эта методика имеет высокую специфичность (99,9%), но низкую чувствительность (34%), в связи с меньшей вирусной нагрузкой в крови, поэтому данный метод имеет ограниченное применение и не может использоваться для скрининга врожденной цитомегаловирусной инфекции [8, 32]. Метод ПЦР также может применяться для обнаружения вируса в цереброспинальной жидкости с целью дополнительной диагностики цитомегаловирусного энцефалита [4, 25].

Значимость абсолютного уровня репликации цитомегаловируса, полученного с помощью количественного метода ПЦР, до конца не выяснена. В ряде исследований показана связь вирусной нагрузки в крови/моче с развитием симптоматического варианта врожденной цитомегаловирусной инфекции и последующей тугоухости [36–38]. Украинские авторы (2013) продемонстрировали корреляцию высокой вирусной нагрузки (более  $5 \cdot 10^3$  копий в 1 мл мочи, полученной в родильном зале) с повышением риска нарушений нервно-психического развития и слуха к возрасту 1 года [39]. Итальянские авторы (2015) также показали взаимосвязь между высокой вирусной нагрузкой в крови у ребенка при рождении с развитием тугоухости в последующем [40]. В то же время в большой работе, проведенной с включением симптоматических и бессимптомных вариантов врожденной цитомегаловирусной инфекции, показано отсутствие прямой связи между количеством копий ДНК вируса в периферическом образце крови и развитием тугоухости. Высокая вирусная нагрузка в конкретных случаях не приводит к отдаленным последствиям, однако низкая вирусная нагрузка (менее 3500 копий/мл) может ассоциироваться с низким риском тугоухости [41]. Экспериментальные работы пока также не подтвердили наличие обязательной корреляции между вирусной нагрузкой и развитием тугоухости [42]. Кроме того, обращено внимание на то, что в настоящее время результаты ПЦР-исследований по измерению цитомегаловирусной нагрузки нельзя экстраполировать на другие популяции, так как количественный метод ПЦР не стандартизован и в лабораториях применяются различные праймеры, зонды и системы обнаружения [41].

Специфические IgM в первые дни жизни должны свидетельствовать о первичной инфекции, но они не всегда выявляются при врожденной цитомегаловирусной инфекции и встречаются ложноположительные результаты [5, 28, 33]. Специфические IgG у новорожденного нередко присутствуют в высоком титре, однако концентрация трансплацентарно переданных антител уменьшается уже в течение 3 нед. Персистенция или повышение титра специфических IgG может указывать на наличие инфекции (при условии отсутствия трансфузии препаратов иммуноглобулинов) [43].



Рис. 1. Кожные изменения по типу «черничного кекса» на фоне желтухи у ребенка 1-х суток жизни с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. (Собственное наблюдение)

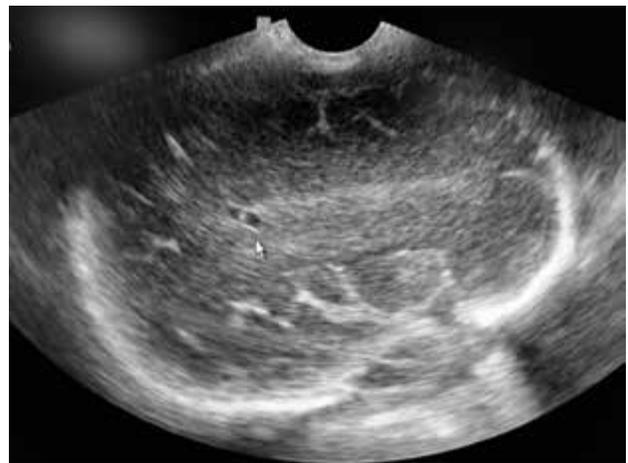


Рис. 2. Нейросонограмма ребенка 1-го месяца жизни с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. Участок перивентрикулярных кист. (Собственное наблюдение)

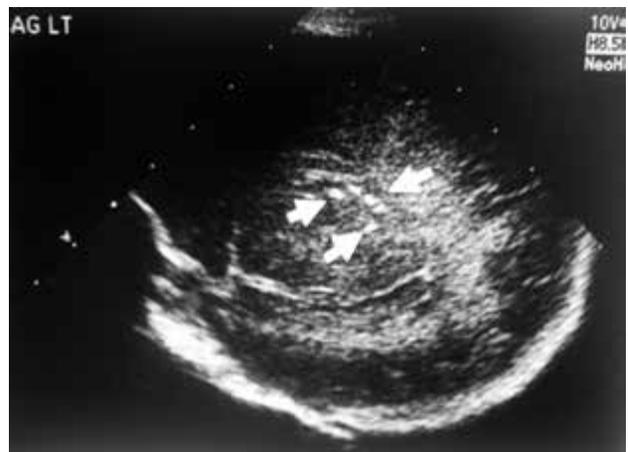


Рис. 3. Нейросонограмма ребенка с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. Множественные перивентрикулярные кальцификаты [1]

### Последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции

Врожденная цитомегаловирусная инфекция, в отличие от приобретенной, нередко ведет к серьезным отдаленным последствиям, таким как нейросенсорная тугоухость в сочетании с расстройствами равновесия (наиболее часто), интеллектуальная недостаточность, поведенческие расстройства, детский церебральный паралич, эпилепсия, нарушение зрения, микроцефалия. Риск последствий наиболее высок (до 40–65%) при симптоматической цитомегаловирусной инфекции [7, 25, 30, 44]. При бессимптомном варианте основным неблагоприятным исходом является тугоухость – в 7–15% случаев [1, 7, 11, 15, 29, 40]. У недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г риск отдаленных последствий врожденной цитомегаловирусной инфекции повышен до 83% [31]. Смертность при симптоматической врожденной цитомегаловирусной инфекции составляет 5–12% [15, 25, 44].

У детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией (в том числе бессимптомной) мониторинг функции слуха должен продолжаться до школьного возраста, так как около 40% нарушений формируются у детей с нормальным результатом слухового теста в неонатальном периоде [4, 15, 32, 45]. В литературе даже описан случай отсроченной манифестации тугоухости вследствие врожденной цитомегаловирусной инфекции у ребенка в возрасте 9 лет [32].

### Лечение

Лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции осуществляется противовирусными препаратами, которые до настоящего времени относятся к группе «off-label» (ганцикловир, валганцикловир). Их действие заключается в блокировании синтеза вирусной ДНК и подавлении размножения вируса. Препараты имеют серьезные побочные действия и, кроме того, в эксперименте выявлен их канцерогенный эффект и токсическое воздействие на гонады [46]. В связи с высокой токсичностью применяются данные препараты по жизненным показаниям при тяжелом течении цитомегаловирусной инфекции после получения информированного согласия родителей. Ранее был рекомендован шестинедельный курс внутривенного введения ганцикловира. Однако за рубежом с появлением эффективной пероральной формы про-ганцикловира (валганцикловира) весь курс терапии или ее часть стали заменять на пероральное лечение [1, 5, 15, 18] (рис. 4). Кроме того, в 2015 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования с шестимесячным курсом валганцикловира, показавшие несколько лучший эффект на аудиологические и неврологические исходы по сравнению с шестинедельным применением [46]. В настоящее время валганцикловир в суспензии не зарегистрирован в России.

Сложным и нерешенным вопросом остается тактика лечения цитомегаловирусного хориоретинита, коварство которого заключается в возможности отсроченной манифестации и рецидивирующего течения. При системных проявлениях инфекции проводится терапия ганцикловиром/валганцикловиром, причем для разрешения хориоретинита может потребоваться длительный курс – до 3–6 мес [15, 17]. В литературе имеются сообщения о комбинированном применении антивирусных препаратов: ганцикловир внутривенно в сочетании с ганцикловиром или фоскарнетом натрия интравитреально [48, 49]. Есть также мнение о том, что в случаях изолированного хориоретинита, обусловленного врожденной цитомегаловирусной инфекцией, антивирусное лечение должно рассматриваться при распространении патологического процесса к заднему полюсу [17].

Лечению ганцикловиром бессимптомной врожденной цитомегаловирусной инфекции посвящены отдельные работы. В одном исследовании применение препарата в течение 3 нед привело к отсутствию тугоухости впоследствии по сравнению с 11%-й частотой тугоухости в группе детей без лечения [50].

На фоне лечения ганцикловиром часто (до 60%) развивается нейтропения [5, 51]. Как указано в инструкции по применению, при нейтропении менее 500 клеток в 1 мкл препарат временно отменяется на несколько дней. Некоторые авторы рекомендуют при развитии нейтропении снизить дозу в 2 раза, и если количество нейтрофилов не нормализуется, то отменить препарат [5, 28]. Также есть рекомендации по назначению в этих случаях гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [1, 26]. Ограничением для назначения ганцикловира может стать тяжелая тромбоцитопения; при уровне тромбоцитов менее  $25,0 \cdot 10^9/\text{л}$  препарат временно отменяют [15]. В связи со значительным влиянием ганцикловира на гемопоэз рекомендуется регулярный контроль клинического анализа крови на фоне его применения.

Опыт использования других противовирусных препаратов (фоскарнет натрия, цидофовир) у младенцев крайне мал и ограничен исключительными обстоятельствами (резистентность цитомегаловируса к ганцикловиру, лечение тяжелых форм болезни при иммуносупрессии, интравитреальное введение фоскарнета натрия при хориоретините) [1, 26, 49].

Лечение противовирусными препаратами ведет к снижению вирусной нагрузки, но к концу шестинедельного курса терапии вирус может продолжать детектироваться у более чем 50% пациентов [52]. Следует учитывать, что после отмены противовирусного препарата вирусная экскреция и виремия могут вернуться к исходному уровню [5, 15, 18]. Выявление нарастания количества копий цитомегаловируса на фоне лечения противовирусным препаратом, скорее всего, будет свидетельствовать о резистентности



Рис. 4. Рекомендации по лечению врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) с указанием уровней доказательности на основании источников литературы [1, 15, 47]

вируса к данному препарату, что, однако, в настоящее время встречается редко [53, 54].

Вирусовыделение при врожденной цитомегаловирусной инфекции может персистировать до 5–6 лет [15, 18, 35]. Итальянские авторы, изучавшие персистенцию цитомегаловируса при бессимптомной врожденной цитомегаловирусной инфекции, также показали длительное выделение вируса: у 50% детей вирус обнаруживался более 3 мес, а вирусурия – более 36 мес [40].

В зарубежной литературе имеются данные о положительных результатах использования антицитомегаловирусного иммуноглобулина для предотвращения трансмиссии вируса плоду при первичной цитомегаловирусной инфекции во время беременности и для лечения инфекции у плода [2, 6, 19, 20]. Однако окончательных рекомендаций пока нет [45, 55], рандомизированные исследования продолжаются.

Исследования, касающиеся эффективности применения антицитомегаловирусного иммуноглобулина у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией, в литературе отсутствуют. Имеется небольшое число публикаций, где авторы представляют клинические случаи с описанием сочетанного применения противовирусного препарата и антицитомегаловирусного иммуноглобулина у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией [7, 26, 56, 57]. Возможно, такое лечение окажется перспективным, учитывая экспериментальные данные, показавшие положительный эффект антицитомегаловирусного

иммуноглобулина при поражении головного мозга у новорожденных животных (мышей) [58].

### Профилактика

Источником инфекции для беременных женщин становятся повторные длительные контакты с инфицированными биологическими жидкостями: слюной, носовыми секретами, мочой, половыми жидкостями, кровью. При этом основным резервуаром распространения цитомегаловируса являются организованные дети раннего возраста, которые могут инфицировать как своих родителей, так и женщин, работающих в детских дошкольных учреждениях [1, 3, 59, 60]. Поскольку цитомегаловирус чувствителен к высыханию и детергентам, то эффективной профилактикой инфицирования признано мытье рук и предметов с мылом [5, 61, 62].

Профилактика цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин путем распространения информации о заболевании и обучения несложным гигиеническим мероприятиям является важной стратегией снижения частоты врожденной цитомегаловирусной инфекции [62]. С этой целью необходимо широкое распространение памятки о правилах общения беременных женщин с маленькими детьми:

1. Мыть руки с мылом в течение 15–20 с после:
  - контакта с подгузниками, загрязненным бельем;
  - кормления;
  - контакта с носовыми выделениями, слюной;

- контакта с игрушками, сосками, зубными щетками.
- 2. Мыть с мылом игрушки, предметы, поверхности, бывшие в контакте с мочой и слюной ребенка.
- 3. Избегать:
  - совместного использования посуды, зубной щетки, еды;
  - поцелуев около рта (избегать контакта со слюной).

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Swanson E.C., Schleiss M.R. Congenital Cytomegalovirus Infection: New Prospects for Prevention and Therapy. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: (2): 335–349.
2. Halwachs-Baumann G. (Ed.). Congenital Cytomegalovirus Infection. Epidemiology, Diagnosis, Therapy. SpringerWien-NewYork, 2011; 149.
3. Никонов А.П., Асцатурова О.П. Цитомегаловирусная инфекция. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum 2009; (1): 7–10. [Nikonov A.P., Ascaturova O.R. Cytomegalovirus Infection. *Pediatriya. Supplement to the journal Consilium Medicum* 2009; (1): 7–10. (in Russ)]
4. Volpe J.J. Neurology of the newborn. 5th edition. Saunders Elsevier, 2008; 1094.
5. Gomella T.L. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. McGraw-Hill, 2013; 698.
6. Reddehase M. J. (Ed.). Cytomegaloviruses From Molecular Pathogenesis to Intervention. Norfolk, UK: Caister Academic Press, 2013; 539.
7. Cannon M.J., Griffiths P.D., Aston V., Rawlinson W.D. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? *Rev Med Virol* 2014; (24): 291–307.
8. Williams E.J., Kadambari S., Berrington J.E. et al. Feasibility and acceptability of targeted screening for congenital CMV-related hearing loss. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F230–F236.
9. Lanzieri T.M., Dollard S.C., Bialek S.R., Grosse S.D. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis* 2014; (22): 44–48.
10. Mussi-Pinhata M.M., Yamamoto A.Y., Britt R.M. et al. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. *Clin Infect Dis* 2009; (15): 522–528.
11. Townsend C.L., Forsgren M., Ahlfors K., Ivarsson S.A., Tooke P.A., Peckham C.S. Long-term Outcomes of Congenital Cytomegalovirus Infection in Sweden and the United Kingdom. *Clinical Infectious Diseases* 2013; 56: (9): 1232–1239. DOI: 10.1093/cid/cit018.
12. Manicklal S., Emery V.C., Lazzarotto T., Boppana S.B., Gupta R.K. The «Silent» Global Burden of Congenital Cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: (1): 86–102. DOI: 10.1128/CMR.00062–12.
13. Yamamoto A.Y., Mussi-Pinhata M.M., Boppana S.B., Novak Z., Wagatsuma V.M., Oliveira P.F. et al. Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: (3): 297.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.11.018.
14. Boppana S.B., Ross S.A., Fowler K.B. Congenital Cytomegalovirus Infection: Clinical Outcome. *Clin Infect Dis* 2013; 57: S4: S178–181. DOI: 10.1093/cid/cit629.

В медицинских учреждениях стандартные меры предосторожности являются достаточными для предотвращения передачи цитомегаловируса между пациентами и персоналом [63].

О существовании врожденной цитомегаловирусной инфекции, по данным проведенных опросов, слышали всего 13–22% женщин и 7% мужчин. [64, 65]. Поэтому важным является широкое распространение в общедоступных источниках информации о профилактике этого заболевания у беременных женщин.

15. Buonsenso D., Serranti D., Gargiullo L., Ceccarelli M., Ranno O., Valentini P. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; (16): 919–935.
16. Fox G., Hoque N., Watts T. (Ed.) Oxford handbook of neonatology. New York: Oxford university press, 2010; 523.
17. Ghekiere S., Allegaert K., Cossey V., Van Ranst M., Cassiman C., Casteels I. Ophthalmological Findings in Congenital Cytomegalovirus Infection: When to Screen, When to Treat? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2012; (49): 274–282. DOI: 10.3928/01913913-20120710-03.
18. Hayakawa J., Kawakami Y., Takeda S., Ozawa H, Fukazawa R., Takase M., Fukunaga Yu. A neonate with reduced cytomegalovirus DNA copy number and marked improvement of hearing in the treatment of congenital cytomegalovirus infection. *J Nippon Med Sch* 2012; (79): 471–477.
19. Nigro G., Adler S.P. Hyperimmunoglobulin for Prevention of Congenital Cytomegalovirus Disease. *Clin Infect Dis* 2013; 57: S4: 193–195.
20. Nigro G. Maternal–fetal cytomegalovirus infection: From diagnosis to therapy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: (2): 169–174. DOI: 10.1080/14767050802609767.
21. Picone O., Teissier N., Cordier A.G. Vauloup-Fellous C., Adle-Biassette H., Martinovic J. et al. Detailed in utero ultrasound description of 30 cases of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn* 2014; (34): 1–7. DOI: 10.1002/pd.4340.
22. Irizarry K., Honigbaum S., Demmler-Harrison G., Rippel S., Wilsey M.Jr. Successful Treatment with Oral Valganciclovir of Primary CMV Enterocolitis in a Congenitally Infected Infant. *Fetal Pediatr Pathol* 2011; (30): 437–441. DOI: 10.3109/15513815.2011.587501.
23. Bar-Meir M., Farrow K.N., Melin-Aldana H., Chadwick E.G. Cytomegalovirus Enterocolitis Mimicking Necrotizing Enterocolitis: Case Report and Review of the Literature. *J Ped Infect Dis* 2013; 2: (1): 71–75.
24. Khan R., Ranganathan M., Mondal T. Congenital Cytomegalovirus (Cmv) Infection and Ascending Aorta Dilation. *J Cardiol Curr Res* 2015; 4: (1): 00130. DOI: 10.15406/jccr.2015.04.00130.
25. Alarcon A., Martinez-Biarge M., Cabanas F., Hernanz A., Quero J., Garcia-Alix A. Clinical, Biochemical, and Neuroimaging Findings Predict Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr* 2013; 163: 828–834. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.03.014.
26. Nishida K., Morioka I., Nakamachi Y., Kobayashi Y., Imanishi T., Kawano S. et al. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. *Brain Dev* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2015.08.003>.
27. Capretti M.G., Lanari M., Tani G., Ancora G., Sciutti R., Marsico C. et al. Role of cerebral ultrasound and magnetic reso-

- nance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev* 2014; (36): 203–211. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.04.001.
28. *Полин Р.А., Спутцер А.Р.* Секреты неонатологии и перинатологии. Пер.с англ. Москва: БИНОМ, 2011; 622. [Polin R.A., Spitzer A.R. Secrets of Neonatology and Perinatology. Translation from English. Moscow: BINOM, 2011; 622. (in Russ)]
  29. *Adler S.P., Nigro G.* Fetal infections: Cytomegalovirus, Herpes simplex, and Varicella. In: *Neonatology. A practical approach to neonatal diseases.* G. Buonocore, R. Bracci, M. Weindling (Eds). Springer-Verlag, Italia, 2012; 869–879.
  30. *Bernard S., Wiener-Vacher S., Abbeele T.V.D., Teissier N.* Disorders in Children With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics* 2015; 136: (4): e887–895.
  31. *Turner K.M., Lee H.C., Boppa S.B., Carlo W.A., Randolph D.A.* Incidence and Impact of CMV Infection in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2014; 133: e609–e615. DOI: 10.1542/peds.2013–2217.
  32. *Duval M., Park A.H.* Congenital cytomegalovirus: what the otolaryngologist should know. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; (22): 495–500.
  33. *Павлова М.В., Федорова Н.Е., Гаджиева З.С., Адиева А.А., Евстигнеева Ж.В., Шербо С.Н. и др.* Алгоритм лабораторной диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции у недоношенных детей и влияние терапии вифероном на течение внутриутробных инфекций. *Педиатрия* 2009; 87: (2): 55–62. [Pavlova M.V., Fedorova N.E., Gadzhieva Z.S., Adieva A.A., Evstigneeva Zh.V., Shherbo S.N. et al. Algorithm of laboratory diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in preterm infants and the effect of therapy with viferon intrauterine infections. *Pediatrija* 2009; 87: (2): 55–62. (in Russ)]
  34. *Ross S.A., Ahmed A., Palmer A.L., Michaels M.G., Sánchez P.J., Bernstein D.I. et al.* Detection of Congenital Cytomegalovirus Infection by Real-Time Polymerase Chain Reaction Analysis of Saliva or Urine Specimens. *The Journal of Infectious Diseases* 2014; (210): 1415–1418. DOI: 10.1093/infdis/jiu263.
  35. *Boppa S.B., Ross S.A., Shimamura M., Palmer A.L., Ahmed A., Michaels M.G. et al.* Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med* 2011; (364): 2111–2118. DOI: 10.1056/NEJMoa1006561.
  36. *Lanary M., Lazzarotto T., Venturi V., Papa I., Gabrielli L., Guerra B. et al.* Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and symptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 2006; 117: e76–83.
  37. *Boppa S.B., Fowler K.B., Pass R.F., Rivera L.B., Bradford R.D., Lakeman F.D., Britt W.J.* Congenital cytomegalovirus infection: The association between virus burden in infancy and hearing loss. *J Pediatr* 2005; (146): 817–823.
  38. *Walter S., Atkinson C., Sharland M., Rice P., Raglan E., Emery V.C., Griffiths P.D.* Congenital cytomegalovirus: association between dried blood spot viral load and hearing loss. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F280–F285.
  39. *Запорожан В.Н., Старец Е.А., Дубковская М.В.* Особенности нервно-психического развития и слуха у детей с внутриутробной трансмиссией цитомегаловируса. *Перинатология и педиатрия* 2013; (2): (54): 44–46. [Zaporo-zhan V.N., Starce E.A., Dubkovskaya M.V. Features of mental development, and hearing in children with intrauterine transmission of cytomegalovirus. *Perinatologija i pediatrija* 2013; (2): (54): 44–46. (in Russ)]
  40. *Fornier G., Abate D., Mengoli C., Palù G., Gussetti N.* High Cytomegalovirus (CMV) DNAemia Predicts CMV Sequelae in Asymptomatic Congenitally Infected Newborns Born to Women With Primary Infection During Pregnancy. *J Infect Dis* 2015; (212): 67–71. DOI: 10.1093/infdis/jiu627.
  41. *Ross S.A., Novak Z., Fowler K.B., Arora N., Britt W.J., Boppa S.B.* Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009; (28): 588–592. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181979a27.
  42. *Park A.H., Mann D., Error M., Miller M., Firpo M.A., Wang Y. et al.* Comparative analysis of detection methods for congenital cytomegalovirus infection in a guinea pig model. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; (139): 82–86. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.1090.
  43. *Hashaw J.B., Dudgeon J.A., Marshall W.C.* Viral diseases of the fetus and newborn. Philadelphia: Saunders, 1985; 335.
  44. *Dreher A.M., Arora N., Fowler K.B., Novak Z., Britt W.J., Boppa S.B., Ross S.A.* Spectrum of Disease and Outcome in Children with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr* 2014; 164: (4): 855–859. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.12.007.
  45. *Goderis J., De Leenheer E., Smets K., Van Hoecke H., Keymeulen A., Dhooge I.* Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics* 2014; 134: (5): 972–982. DOI: 10.1542/peds.2014–1173.
  46. *Kimberlin D.W., Jester P.M., Sanchez P.J., Ahmed A., Arav-Boger R., Michaels M.G. et al.* Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *N Engl J Med* 2015; (372): 933–943. DOI: 10.1056/NEJMoa1404599.
  47. *Kimberlin D.W., Lin C.Y., Sanchez P.J., Demmler G.J., Dankner W., Shelton M. et al.* Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: A randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003; (143): 16–25.
  48. *Oschman A., Murthy V., Kollipara R., Kenneth Lord R., Oluola O.* Intravitreal Ganciclovir for Neonatal Cytomegalovirus-Associated Retinitis: A Case Report. *J Perinatol* 2013; (33): 329–331. DOI: 10.1038/jp.2012.139.
  49. *Tawse K.L., Bauml C.R.* Intravitreal foscarnet for recurring CMV retinitis in a congenitally infected premature infant. *J AAPOS* 2014; 18: (1): 78–80.
  50. *Lacker A., Acham A., Alborno T., Moser M., Engele H., Raggam R.B. et al.* Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up. *J Laryngol Otol* 2008; (30): 1–6. DOI: 10.1017/S0022215108003162.
  51. *Nassetta L., Kimberlin D., Whitley R.* Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: (5): 862–867.
  52. *Luck S.E., Emery V.C., Atkinson C., Sharland M., Griffiths P.D.* Compartmentalized dynamics of cytomegalovirus replication in treated congenital infection. *J Clin Virol* 2016; (82): 152–158. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.07.018. Epub 2016 Jul 27.
  53. *Ericc A.* Resistance of Human Cytomegalovirus to Antiviral Drugs *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: (2): 286–297.
  54. *Choi K.Y., Sharon B., Balfour Jr., Belani K., Pozos T.C., Schleiss M.R.* Emergence of antiviral resistance during oral valganciclovir treatment of an infant with congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *J Clin Virol* 2013; 57: (4): 356–360. DOI: 10.1016/j.jcv.2013.04.004.
  55. *Hughes B.L., Gyamfi-Bannerman C.* Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: (6): B5–B11.
  56. *Weng Y.H., Chu S.M., Lien R.I., Chou Y.H., Lin T.Y.* Clinical experience with ganciclovir and anti-cytomegalovirus immunoglobulin treatment for a severe case of congenital cytomegalovirus infection. *Chang Gung Med J* 2003; 26: (2): 128–132.
  57. *Aslam M., Anderson J.L., Guglietti D., Cardwell D.* CMV-induced neonatal thrombocytopenia: a case report and review of the literature. *Am J Perinatol* 2007; 24: (7): 429–434.
  58. *Cekinović D., Golemac M., Pugel E.P., Tomac J., Cicin-Sain L., Slavuljica I. et al.* Passive immunization reduces murine cytomegalovirus-induced brain pathology in newborn mice. *J Virol* 2008; 82: (24): 12172–12180. DOI: 10.1128/JVI.01214–08.

59. Дубковская М.В. Анализ факторов, связанных с тяжестью течения врожденной цитомегаловирусной инфекции. Перинатология и педиатрия 2011; (1): (45): 116–120. [Dubkovskaya M.V. Analysis of factors associated with the severity of congenital cytomegalovirus infection. Perinatologija i pediatrija 2011; (1): (45): 116–120. (in Russ)]
60. Cannon M.J., Stowell J.D., Clark R., Dollard P.R., Johnson D., Mask K. et al. Repeated measures study of weekly and daily cytomegalovirus shedding patterns in saliva and urine of healthy cytomegalovirus-seropositive children. BMC Infect Dis. 2014; 14: 569. DOI: 10.1186/s12879-014-0569-1.
61. Ross E.S., Dollard S.C., Victor M., Sumartojo E., Cannon M.J. The epidemiology and prevention of congenital cytomegalovirus infection and disease: Activities of the Centers For Disease Control and Prevention Workgroup. J Women's Health 2006; 15: (3): 224–229.
62. Van Zuylen W.J., Hamilton S.T., Naing Z., Hall B., Shand A., Rawlinson W.D. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical presentation, epidemiology, diagnosis and prevention. Obstet Med 2014; (7): (4): 140–146. DOI: 10.1177/1753495X14552719.
63. <http://www.cdc.gov/cmvc/clinical/features.html>. Page last updated: June 17, 2016.
64. Cannon M.J., Westbrook K., Levis D., Schleiss M.R., Thackeray R., Pass R.F. Awareness of and behaviors related to child-to-mother transmission of cytomegalovirus. Prev Med 2012; 54: (5): 351–357. DOI: 10.1016/j.ypmed.2012.03.009.
65. Jeon J., Victor M., Adler S., Arwady A., Demmler G., Fowler K. et al. Knowledge and awareness of congenital cytomegalovirus among women. Infect Dis Obstet Gynecol 2006; (2006): 1–7.

Поступила 11.10.16

*Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить*

Received on 2016.10.11

*The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported*

# Роль герпесвирусной инфекции при гломерулонефрите и нефротическом синдроме у детей

Н.В. Нечепоренко<sup>1</sup>, Н.Д. Савенкова<sup>1</sup>, Н.М. Калинина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

<sup>2</sup>Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова Министерства чрезвычайных ситуаций России, Санкт-Петербург, Россия

## Role of herpesvirus infection in glomerulonephritis and nephrotic syndrome in children

N.V. Nepochorenko<sup>1</sup>, N.D. Savenkova<sup>1</sup>, N.M. Kalinina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

<sup>2</sup>A.M. Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Emergency Situations of Russia, Saint Petersburg, Russia

Представлен анализ литературы по гломерулонефриту и нефротическому синдрому, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией типов 1/2, 4, 5, 7 у детей. Рассмотрены основные патогенетические механизмы, клинические и морфологические особенности герпесвирусоассоциированных гломерулонефрита и нефротического синдрома. Показано, что эти заболевания часто сопровождаются иммунными нарушениями, затрагивающими врожденный и адаптивный иммунитет, интерфероногенез. Вирусассоциированный гломерулонефрит и нефротический синдром характеризуются транзиторной резистентностью к терапии преднизолоном и цитостатиками, серьезным прогнозом. По данным клинических и иммунологических исследований доказано, что при проведении иммуностимулирующей (препаратами интерферона - $\alpha_2$ ) и противовирусной (ацикловир, ганцикловир) терапии происходит восстановление чувствительности к преднизолону, наступление полной или частичной ремиссии вирусассоциированных гломерулонефрита и идиопатического нефротического синдрома у детей. Цитостатическую терапию рекомендовано назначать при отсутствии активации герпесвирусной инфекции (типов 1/2, 4, 5), достигнутом в результате противовирусной и иммуностимулирующей терапии.

**Ключевые слова:** дети, гломерулонефрит, нефротический синдром, герпесвирусная инфекция (типов 1/2, 4, 5, 7)

**Для цитирования:** Нечепоренко Н.В., Савенкова Н.Д., Калинина Н.М. Роль герпесвирусной инфекции при гломерулонефрите и нефротическом синдроме у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 19–25. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–19–25

The paper analyzes the literature on glomerulonephritis and nephrotic syndrome, which are associated with herpesvirus types 1/2, 4, 5, and 7 infection, in children. The main pathogenetic mechanisms and clinical and morphological characteristics of herpesvirus-associated glomerulonephritis and nephrotic syndrome are considered. These diseases are shown to be frequently accompanied by immune disorders involving innate and adaptive immunity and interferonogenesis. Virus-associated glomerulonephritis and nephrotic syndrome are characterized by transient resistance to therapy with prednisone and cytotoxic agents and by a serious prediction. Clinical and immunological studies have proven that immunostimulatory (interferon- $\alpha_2$ ) and antiviral (acyclovir, ganciclovir) therapies result in restoration of prednisolone sensitivity and in complete or partial remission of virus-associated glomerulonephritis and idiopathic nephrotic syndrome in children. It is recommended that cytotoxic therapy should be prescribed if there is no activation of herpesvirus (types 1/2, 4, 5) infection, which has been achieved by antiviral and immunostimulatory therapies.

**Key words:** children, glomerulonephritis, nephrotic syndrome, herpesvirus (types 1/2, 4, 5, and 7) infection.

**For citation:** Nepochorenko N.V., Savenkova N.D., Kalinina N.M. Etiological and pathogenetic role of herpesvirus infection in glomerulonephritis and nephrotic syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62: (1): 19–25 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–19–25

### Гломерулонефрит и нефротический синдром, ассоциированные с герпесвирусной инфекцией у детей

Вирусассоциированными считают гломерулонефрит и нефротический синдром, при которых установлены этиологическая и/или патогенетическая роль вирусной инфекции [1–4]. Гломерулонефрит и неф-

ротический синдром, ассоциированные с герпесвирусной инфекцией типов 1/2, 4, 5 у детей, характеризуются особенностями развития, клинического течения, отсутствием эффективности глюкокортикоидной и цитостатической терапии, серьезным прогнозом [5–11]. Известно, что вирусы семейства Herpesviridae широко распространены, относятся к плохо контролируемым инфекциям, отличаются пантропностью, пожизненной персистенцией в организме человека, приводят к развитию вторичной иммунной недостаточности, аутоиммунным и опухолевым заболеваниям [12–15].

Важными факторами, указывающими на этиологическую и патогенетическую роль герпесвирусов, служат ассоциация дебюта и обострений гломерулонефрита и нефротического синдрома с клиниче-

© Коллектив авторов, 2017

**Адрес для корреспонденции:** Нечепоренко Наталья Васильевна – ст. лаборант и аспирант кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета  
Савенкова Надежда Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская д.2

Калинина Наталья Михайловна – д.м.н., проф., гл. научн. сотр. отдела лабораторной диагностики Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова

194044 Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 4/2

скими и/или лабораторными признаками активной вирусной инфекции, положительные результаты серологического исследования (IgG, IgM к HSV1/2, вирусу Эпштейна–Барр, цитомегаловирусу методом иммуноферментного анализа, методом полимеразной цепной реакции, иммуноцитохимическим и иммуногистохимическим исследованием), положительные результаты идентификация антигенов и/или ДНК вируса в ткани почки, положительная динамика в течении основного заболевания под влиянием противовирусной и иммуностимулирующей терапии [1–4, 16–20].

Все герпесвирусы являются ДНК-содержащими, сходны по морфологии, типу нуклеиновой кислоты, способу репродукции в ядрах инфицированных клеток и размерам, а также по способности индуцировать латентную, острую и хроническую инфекции у человека [12–15]. Известно, что вирусы семейства *Herpesviridae* способны инфицировать практически все органы и системы, характеризуются выраженной эпителиотропностью [12–15]. Герпесвирусы поражают клетки эпителия канальцев и клубочков почки (эндотелиоциты, подоциты, мезангиоциты), обнаруживают их и во внеклеточном матриксе (базальные мембраны, тубулоинтерстиций, мезангиальное пространство) [12–15, 18–19].

Особенности параметров клеточного звена иммунитета, количественная и качественная характеристики клеток с цитотоксическим потенциалом, интерфероногенез у человека определяют эффективность противовирусной защиты. Дети, страдающие гломерулонефритом, нефротическим синдромом, составляют группу риска по развитию транзиторного вторичного иммунодефицита, реактивации латентной герпесвирусной инфекции, поскольку вынуждены продолжительное время получать иммуносупрессивную терапию (лекарственная иммуносупрессия) [21–23]. Исследования демонстрируют высокую частоту выявления персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с различной патологией почек, в том числе при гломерулонефрите и нефротическом синдроме [2, 3, 6, 7, 9, 10].

О глобальности проблемы вирусассоциированного гломерулонефрита и идиопатического нефротического синдрома у детей свидетельствуют отечественные многолетние исследования признанного авторитета в этой области В.В. Дина и соавт. (1993, 2005, 2012) [6–8, 11], масштабное исследование «NEPHROVIR», проведенное С. Dossier и соавт. (2014) [20]. Основными патогенетическими механизмами вирусиндуцированного поражения почек являются:

- прямой цитопатический эффект герпесвирусов на клетки почечной паренхимы, а также повреждение инфицированных клеток почечного эпителия иммунными клетками с цитотоксической активностью (Т-киллеры, НК-клетки) [24–26];

- депонирование вирусосодержащих иммунных комплексов в ткани почки или формирование их *in situ*. В качестве антигена могут выступать собственные антигены ткани почек, модифицированные вирусами герпеса, или схожие с антигенами вирусов по структуре (мимикрия), к которым вырабатываются аутоантитела [6, 18, 20, 24–26];
- противовирусный ответ организма человека с измененной иммунологической реактивностью врожденного или приобретенного характера, который может сопровождаться нарушением баланса цитокинов, инициирующим возникновение патологического процесса в ткани почки [24–27].

В литературе обсуждают поражение почек при вирусиндуцированной поликлональной активации В-лимфоцитов (гипергаммаглобулинемия) и вторичном гемофагоцитарном синдроме [28, 29].

Данные отечественной литературы свидетельствуют о наличии иммунологических расстройств у детей с гломерулонефритом и нефротическим синдромом, ассоциированными с герпесвирусной инфекцией. Нарушения затрагивают функционирование макрофагально-моноцитарной системы, продукцию различных цитокинов иммунными клетками, фагоцитарную активность нейтрофилов, цитотоксическую активность натуральных киллеров, интерфероногенез, систему адаптивного иммунитета [6–11]. Нарушение продукции интерферонов носит вторичный характер, в результате иммуностимулирующей терапии препаратами интерферона- $\alpha$  восстанавливается работа системы интерферонов [6–11].

Вирус простого герпеса (HSV) 1/2 типа относится к семейству  $\alpha$ -*Herpesviridae*, имеет выраженную тропность к тканям эктодермального происхождения (кожа, слизистые оболочки, нервная система), при выраженном иммунодефиците возможна генерализация инфекции с поражением многих тканей и органов, в том числе почек [12, 14, 30]. Среди нефрологической патологии, ассоциированной с HSV1/2-инфекцией, лидируют инфекции мочевыводящих путей [12, 14]. Поражение почек при герпетической инфекции (острый и хронический гломерулонефрит, нефротический синдром) встречается редко у людей с герпетическим энцефалитом (при морфологическом исследовании биоптатов почки выявляют фокально-сегментарный гломерулосклероз с депозитами IgM, C3 и HSV-антигенов) [5, 18, 19].

По данным литературы, HSV1/2 чаще выступает в качестве триггера в развитии и обострении гломерулонефрита, однако обнаружение антигенов HSV1/2 в ткани почки не исключает его этиологической роли при гломерулонефрите. В основном HSV1/2-инфекция у детей с гломерулонефритом, получающих длительную стероидную или цитостатическую терапию, выступает в качестве оппортунистической инфекции [5–7, 9, 10].

Морфологическая картина гломерулонефрита, ассоциированного с вирусом HSV1/2, представлена фокально-сегментарным гломерулосклерозом, минимальными изменениями, мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом, IgA-нефропатией [1, 5, 18, 19]. В результате исследования В.В. Дина (1993) установлено, что наиболее неблагоприятные клинико-морфологические варианты гломерулонефрита у детей, сопровождающиеся выраженными иммунными нарушениями, ассоциированы с персистирующей HSV1/2-инфекцией [6].

Вирус Эпштейна–Барр относится к семейству  $\gamma$ -Herpesviridae, имеет выраженную лимфо- и эпителиотропность, поэтому среди широкого спектра заболеваний, при которых диагностируют данную инфекцию, определенное место занимает патология почек. Поражение почек возникает при острой или хронической формах Эпштейна–Барр вирусной инфекции [13–15]. Антигены вируса Эпштейна–Барр (EA, NA, VCA и др.) способствуют манипулированию противовирусным иммунным ответом и снижению его эффективности, угнетают апоптоз инфицированных иммунных клеток (В-лимфоциты, Т-лимфоциты), повышают риск развития аутоиммунных и онкологических заболеваний [13–15, 31].

По данным отечественной и зарубежной литературы, доказана этиологическая и патогенетическая роль вируса Эпштейна–Барр при остром и хроническом тубулоинтерстициальном нефрите, остром и хроническом гломерулонефритах (гломерулонефрит с нефротическим синдромом, гломерулонефрит с гематурией, гломерулонефрит с нефротическим синдромом и гематурией) и в развитии острого почечного повреждения при гемолитико-уремическом синдроме, остром тубулоинтерстициальном нефрите [32–36]. Поражение почек обычно возникает через несколько дней от момента клинических проявлений инфекционного мононуклеоза (Эпштейна–Барр вирусная инфекция) и представлено гематурией (в 65% случаев) разной степени выраженности (острый гломерулонефрит с гематурией, изолированный мочево́й синдром), микропротеинурией, нефротическим синдромом. Мочево́й синдром может персистировать от нескольких недель до нескольких месяцев. Прогноз в этом случае, как правило, благоприятный. При развитии нефротического синдрома, острого почечного повреждения прогноз ухудшается [18]. В случае выявления гематурии необходимо проводить дифференциальный диагноз с миоглобинурией, которая может иметь место при течении инфекционного мононуклеоза, а также с кровотечением из органов мочево́й выделительной системы вследствие вирусаиндуцированной тромбоцитопении [18]. Морфологическая картина гломерулонефрита, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр, представлена эндокапиллярным гломерулонефритом, мезангиопролиферативным гломерулонефритом, фокально-сегментарным гломе-

рулосклерозом, минимальными изменениями, мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом, IgA-нефропатией, некротизирующим гломерулонефритом [5, 7, 9, 18].

В исследовании И.С. Лутошкина (2005) установлена высокая степень инфицирования герпесвирусами клеток почечного эпителия (с преобладанием вируса Эпштейна–Барр), иммунных клеток при различных морфологических вариантах гломерулонефрита, выявлены нарушения в системе адаптивного иммунитета, интерфероногенезе [7].

Цитомегаловирус относится к семейству  $\beta$ -Herpesviridae. Большинство белков, продуцируемых этим вирусом (около 100 из 160), направлены на модулирование и повреждение врожденного и адаптивного иммунного ответа хозяина. Цитомегаловирус манипулирует иммунной системой организма-хозяина посредством продукции субстанций (вирокины), подобных человеческим цитокинам и хемокинам, рецепторам к этим цитокинам [12–14, 37].

Во время острой инфекции множество видов клеток и органов человека оказываются мишенями для цитомегаловируса. Инфицированию подвергаются клетки эндотелия, гладкомышечные клетки, фибробласты, нейроны, моноциты и макрофаги, дендритные клетки, лейкоциты, различные виды эпителиальных клеток, в том числе клетки почечного эпителия [12–14, 37]. У людей с нормально функционирующей иммунной системой первичная цитомегаловирусная инфекция протекает, как правило, бессимптомно или в форме острой респираторной инфекции, возможно развитие мононуклеозоподобного синдрома, гемолитической анемии, тромбоцитопении [12–14].

Цитомегаловирус заметно угнетает иммунную систему: подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов, ингибирует активность NK-клеток, уменьшает цитотоксический потенциал Т-киллеров, нарушает функционирование моноцитарно-макрофагальной системы, уменьшает экспрессию молекул MHC\*, нарушая презентацию вирусных антигенов макрофагами. Цитомегаловирус секретирует гомолог человеческого IL-10 – противовоспалительного цитокина, который еще сильнее подавляет иммунный ответ [12–14, 37].

Морфологические изменения при гломерулонефрите с нефротическим синдромом, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией, классифицируют как эндокапиллярный гломерулонефрит, мезангиопролиферативный гломерулонефрит, IgA-нефропатия, мембранозный гломерулонефрит, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз (коллагеновая гломерулопатия) [5, 7, 9, 18]. По нашим данным, при гломерулонефрите у детей по результатам имму-

\* Major histocompatibility complex – главный комплекс гистосовместимости.

ногистохимического исследования выявляется высокая частота вирусургии и в почечных биоптатах — положительная экспрессия антигенов HSV1/2, вируса Эпштейна–Барр и цитомегаловируса [9].

Цитомегаловирус играет важную роль в развитии врожденного и инфантильного нефротического синдрома, гломерулонефрита [1, 5]. Внутриутробное инфицирование плода инициирует формирование дисплазий почки, аномалий развития органов мочевыделительной системы [38–41].

#### **Нефротический синдром, ассоциированный с герпесвирусной инфекцией типов 1/2, 4, 5, 7 у детей, имеющих сенсibilизацию к аллергенам**

Идиопатический нефротический синдром включает три морфологических варианта: нефротический синдром с минимальными изменениями (76,4%), с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (6,9%), с мезангиопролиферативными изменениями (2,3%) [5, 42]. Нефротический синдром с минимальными изменениями преобладает в структуре идиопатического нефротического синдрома у детей (70–76%) и характеризуется дебютом с 1 года до 7 лет в 80% случаев, с 7 до 14 лет — в 20%. Заболевание чаще развивается у детей (преимущественно у мальчиков), имеющих клинические проявления аллергии и сенсibilизацию или латентную сенсibilизацию к аллергенам (75–90%), и характеризуется симптомокомплексом нефротического синдрома, отсутствием гематурии, артериальной гипертензии и нарушения функции почек, гормоночувствительностью и наступлением полной клинико-лабораторной ремиссии в дебюте и рецидиве. В 70–80% случаев заболевание приобретает рецидивирующее и часто рецидивирующее течение (рецидивы, как правило, ассоциированы с ОРВИ и контактом с причинно-значимыми аллергенами) [1, 5, 42].

Считают, что нефротический синдром — это результат иммунных нарушений, затрагивающих преимущественно Т-клеточное звено иммунитета и цитокиновый баланс [5, 42, 43]. Отечественные и зарубежные авторы неоднократно демонстрировали ассоциацию гормоночувствительного и гормонозависимого нефротического синдрома у детей с аллергией, доминированием преимущественно Th2 типа иммунного реагирования [5, 44–47].

M. Shimada и соавт. (2011) при болезни минимальных изменений (Minimal change disease) предположили существование двойного механизма нарушения функции подоцитов: прямую стимуляцию подоцитов вирусными, бактериальными антигенами, аллергенами, провоспалительными цитокинами; повышенную экспрессию CD80 на подоцитах вследствие Т-клеточной дисфункции или нарушений ауторегуляции [27].

Отечественные и зарубежные авторы указывают на высокую степень инфицирования вирусами семейства Herpesviridae детей с нефротическим синдромом [10, 48]. Результаты исследования А.А. Лындина

(2012) указывают на ведущую роль цитомегаловирусной инфекции у детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом [48]. Нами выявлена высокая частота инфицирования герпесвирусом (типов 1/2, 4, 5) при гормоночувствительном и гормонозависимом нефротическом синдроме у детей, имеющих клинические проявления аллергии и сенсibilизацию к аллергенам [10].

C. Dossier и соавт. (2014) в масштабном исследовании «NEPHROVIR» показали, что в дебюте идиопатического нефротического синдрома у 164 детей достоверно чаще по сравнению со здоровыми детьми обнаруживали признаки активной (ДНК в крови) инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом, вирусом герпеса человека 7-го типа (50,8, 11,3, 83% соответственно). Авторы указывают на возможную роль вируса Эпштейна–Барр и цитомегаловируса в развитии идиопатического нефротического синдрома у детей, не исключая аутоиммунную природу заболевания с вовлечением в патогенез инфицированных данными вирусами В-лимфоцитов [20].

Известно, что идиопатический нефротический синдром, вне зависимости от наличия герпесвирусной инфекции, характеризуется иммунными нарушениями, включающими потерю с мочой IgG, а также факторов В и D (кофакторы альтернативного пути активации комплемента), нарушенную функцию Т-лимфоцитов [5, 42]. А.А. Лындина (2012) продемонстрировал снижение индуцированной продукции интерферонов- $\alpha$  и - $\gamma$  при гормоночувствительном нефротическом синдроме вне зависимости от наличия активной герпесвирусной инфекции и длительности заболевания. Противовирусная и иммуномодулирующая терапия препаратами рекомбинантного интерферона- $\alpha$  приводила к уменьшению числа рецидивов в 2 раза, а также к снижению продолжительности преднизолонотерапии [48].

#### **Стратегия терапии гломерулонефрита и нефротического синдрома, ассоциированных с герпесвирусной инфекцией**

Стратегия терапии вирусассоциированных гломерулонефрита и нефротического синдрома у детей предусматривает назначение противовирусных и иммуностимулирующих препаратов. В отечественной педиатрической нефрологической практике в качестве этиотропной противовирусной терапии рекомендуют использовать у детей с герпесвирусассоциированными (типов 1/2, 4, 5) гломерулонефритом и нефротическим синдромом препараты группы атипичных нуклеозидов (валацикловир, валганцикловир), препараты специфического гипериммунного IgG (цитотект, нецитотект) в период активной цитомегаловирусной инфекции, с последующим назначением иммуностимулирующей терапии препаратом виферон (в форме ректальных свечей) по пролонгированной схеме [1–7, 9–11]. Основным

механизмом действия препаратов группы атипичных нуклеозидов (ацикловир, валацикловир, ганцикловир, валганцикловир и др.) является угнетение синтеза вирусной ДНК и репликации вирусов путем конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы [12, 14].

Препараты интерферона- $\alpha_2$  активно используют у детей с вирусассоциированным гломерулонефритом [1–7, 9–11]. Интерферон- $\alpha_2$ , помимо прямого противовирусного действия (блокирование синтеза вирусспецифических белков), обладает широким спектром физиологического влияния на иммунную систему: усиливает клеточный иммунитет, стимулирует фагоцитоз, повышает цитотоксичность NK-клеток и других лимфоцитов, увеличивает экспрессию клеточных антигенов [12, 14, 21, 22]. Для оптимизации терапии гломерулонефрита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией, мы применяем комбинированную терапию в альтернирующем режиме препаратом рекомбинантного интерферона- $\alpha_2$  реаферон ЕС внутримышечно в чередовании через день с преднизолоном per os [10].

Применение у пациентов противовирусной и иммуностимулирующей терапии обосновано при нефропатиях, ассоциированных с гепатитами В, С, инфекциями, обусловленными вирусом иммунодефицита человека и цитомегаловирусом [49, 50]. По данным зарубежной литературы, применение интерферона- $\alpha$  (пегилированные формы) оправдано в комплексной терапии при лечении нефропатий, ассоциированных с гепатитами В, С [49, 50]. Показана

эффективность препаратов интерферона- $\alpha$  при лечении IgM-нефропатии у взрослых пациентов [51].

## Заключение

Данные отечественной и зарубежной литературы доказывают роль герпесвирусной инфекции в этиологии и патогенезе гломерулонефрита и идиопатического нефротического синдрома у детей. Результаты исследования В.В. Длин и соавт. (1993, 2005, 2012) [6–8, 11], Н.В. Нечепоренко и соавт. (2010, 2015, 2016) [4, 9, 10] демонстрируют иммунные нарушения, затрагивающие параметры врожденного и адаптивного иммунитета, интерфероногенез у детей с герпесвирусассоциированными гломерулонефритом и идиопатическим нефротическим синдромом. Анализ литературы показал, что активная и персистирующая герпесвирусная инфекция у детей с гломерулонефритом приводит к развитию резистентности к стероидной и цитостатической терапии, персистирующему течению, прогрессированию заболевания.

Результаты исследования отечественных авторов свидетельствуют об эффективности противовирусной и иммуномодулирующей терапии у детей с вирусассоциированными (герпес типов 1/2, 4, 5) гломерулонефритом и нефротическим синдромом. Цитостатическую терапию у детей с этими заболеваниями рекомендовано назначать при отсутствии активации герпесвирусной инфекции (типов 1/2, 4, 5), достигнутом в результате противовирусной и иммуностимулирующей терапии.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Детская нефрология. Под ред. М.С. Игнатовой. М.: Мед информ агентство, 2011; 692. [Pediatric nephrology. M.S. Ignatova (ed.). Moscow: Med inform agentstvo, 2011; 692. (in Russ)]
2. Лутошкин И.С. Персистирующая герпесвирусная инфекция у детей с гломерулонефритом. Рос вестн перинатол и педиатр 2005; 50: (4): 32–37. [Lutoshkin I.S. Persistent herpesvirus infection in children with glomerulonephritis. Ros vestn perinatol i pediater 2005; 50: (4): 32–37. (in Russ)]
3. Лындин А.А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек. Рос вестн перинатол и педиатр 2010; 55: (6): 69–77. [Lyndin A. A. Herpesvirus infection and its role in renal injury. Ros vestn perinatol i pediater 2010; 55: (6): 69–77. (in Russ)]
4. Нечепоренко Н.В., Савенкова Н.Д., Калинина Н.М. Гломерулонефриты, ассоциированные с вирусной инфекцией, у детей и подростков (обзор литературы). Нефрология 2010; 14: (2): 35–45. [Necheporenko N.V., Savenkova N.D., Kalinina N.M. The glomerulonephritis associated with viral infection in children and adolescents. Nefrologija 2010; 14: (2): 35–45. (in Russ)]
5. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. Санкт-Петербург: Левша, 2008; 599. [Papajan A.V., Savenkova N.D. Clinical Nephrology childhood. Sankt-Peterburg: Levsha, 2008; 599. (in Russ)]
6. Длин В.В. Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Автореф. дисс. ... д. м. н. М 1993; 47. [Dlin V.V. The pathogenic role of persistent viral infection in glomerulonephritis in children rationale for antiviral and immunomodulatory therapy. Avtoref. diss. ... d. m. n. Moscow 1993; 47. (in Russ)]
7. Лутошкин И.С. Клинико-патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с гормонорезистентным и гормоночувствительным вариантами нефротического синдрома. Автореф. дисс. ... к. м. н. М 2005; 26. [Lutoshkin I. S. Clinical-pathogenetic role and treatment of persistent herpes virus infection in children with endocrine hormoneresistant and variants of nephrotic syndrome. Avtoref. diss. ... k. m. n. Moscow 2005; 26. (in Russ)]
8. Игнатова М.С., Длин В.В., Никишина Т.А., Лутошкин И.С., Голицина Е.П., Ружицкая Е.А. и др. Вирусная инфекция Эпштейна–Барра у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита. Нефрология и диализ 2005; 7: (1): 70–72. [Ignatova M.S., Dlin V.V., Nikishina T.A. et al. Viral infection Epstein-Barr in a patient with hormoneresistant nephrotic syndrome: etiological factor or factors of the progression of glomerulonephritis. Nefrologija i dializ 2005; 7: (1): 70–72. (in Russ)]
9. Нечепоренко Н.В., Савенкова Н.Д., Калинина Н.М. Клинико-морфологические, иммунологические изменения

- и особенности терапии при вирусассоциированном гломерулонефрите у детей. *Нефрология* 2015; 19: (3): 51–58. [Necherorenko N.V., Savenkova N.D., Kalinina N.M. Clinical, morphological, immunological changes and features therapy for virus-associated glomerulonephritis in children. *Nefrologija* 2015; 19: (3): 51–58. (in Russ)]
10. *Нечероренко Н.В., Савенкова Н.Д., Калинина Н.М.* Клинико-иммунологическая характеристика и терапия нефротического синдрома, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией типов 1/2, 4, 5, у детей с атопией. *Нефрология* 2016; 20: (3): 69–77. [Necherorenko N.V., Savenkova N.D., Kalinina N.M. Clinical and immunological characteristics and therapy of nephrotic syndrome associated with herpes infection types 1/2, 4, 5, in children with atopy. *Nefrologija* 2016; 20: (3): 69–77. (in Russ)]
  11. *Лындин А.А., Длин В.В., Малиновская В.В.* Эффективность виферонотерапии у детей с первичным гормоночувствительным нефротическим синдромом, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2011; 56: (4): 64–70. [Lyndin A.A., Dlin V.V., Malinovskaja V.V. The effectiveness of viferontherapy in children with primary endocrine nephrotic syndrome associated with herpes infection. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2011; 56: (4): 64–70. (in Russ)]
  12. Герпесвирусная инфекция. Под ред. В. П. Малого. Москва: Эксмо 2009; 303. [Herpesvirus infection. V.P. Maloj (ed.). Moscow: Jeksmo 2009; 303. (in Russ)]
  13. *Горейко Т.В., Калинина Н.М., Дрыгина Л.Б.* Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Инфекции и иммунитет* 2011; 2: (2): 121–130. [Gorejko T.V., Kalinina N.M., Drygina L.B. Current views on the immunopathogenesis of the infection caused by the virus Epstein–Barr. *Infekcii i immunitet* 2011; 2: (2): 121–130. (in Russ)]
  14. *Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В.* Герпесвирусные инфекции человека: рук. для врачей. Санкт-Петербург: Спец Лит 2006; 302. [Isakov V.A., Arhipova E.I., Isakov D.V. Human herpesvirus infections: hand. for the doctors. Sankt-Peterburg: Spec Lit 2006; 302. (in Russ)]
  15. *Любошенко Т.М., Долгих Т.И.* Клинико-иммунологическая характеристика больных с герпесвирусной инфекцией различной тяжести. *Инфекции и иммунитет* 2014; 4: (4): 359–364. [Ljuboshenko T.M., Dolgih T.I. Clinical and immunological characteristics of patients with herpes virus infection of varying severity. *Infekcii i immunitet* 2014; 4: (4): 359–364. (in Russ)]
  16. *Бархатова Т.В.* Распространенность маркеров герпесвирусных инфекций при хронической патологии почек у детей. *Мед альм* 2011; (6): 196–199. [Barhatova T.V. The prevalence of markers of herpesvirus infections in chronic renal disease in children. *Med al'm* 2011; (6): 196–199. (in Russ)]
  17. *Козыро И.А., Рубаник Л.В., Сукало А.В.* Роль вирусной инфекции в развитии вторичных гломерулопатий: Материалы XII Рос конгр. Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии. Москва 2014; 103. [Kozyro I.A., Rubanik L. V., Sukalo A. V. The role of viral infection in the development of secondary glomerulopathy: XII Ros Congr. Innovative technologies in pediatrics and children's surgery. Moscow 2014; 103. (in Russ)]
  18. *Wenderfer S.E.* Viral-associated glomerulopathies. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: (11): 1929–1938.
  19. *Stevens J.* Infectious diseases and the kidney in children. In: *Pediatric nephrology*. E. Avner, W. Harmon, N Yoshikawa (eds). Berlin: Springer-Verlag, 2016; 1630–1632.
  20. *Dossier C., Sellier-Leclerc A.L., Rousseau A., Michel Y., Gautheret-Dejean A., Engleder M. et al.* Prevalence of herpesviruses at onset of idiopathic nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: (12): 2325–2331.
  21. *Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шуленин С. Н.* Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. Москва: Эксмо 2008; 494. [Kalinina N.M., Ketlinskij S.A., Okovityj S.V., Shulenin S.N. Diseases of the immune system. Diagnostics and pharmacotherapy. Moscow: Jeksmo 2008; 494. (in Russ)]
  22. Аллергология и иммунология (национальное руководство). Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 640. [Allergy & immunology (national leadership). R.M. Haitov, N.I.I'l'ina (eds). Moscow: GJEOTAR-Media 2013; 640. (in Russ)]
  23. *Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В.* Клиническая иммунология. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2008; 426. [Zemskov A.M., Zemskov V.M., Karaulov A.V. Clinical immunology. Moscow: GJEOTAR-Media 2008; 426. (in Russ)]
  24. *Berns J.S., Bloom R.D.* Viral nephropathies: core curriculum. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: (2): 370–381. DOI: 10.1053/ajkd.2008.01.036.
  25. *Faulhaber J.R., Nelson P.J.* Virus-induced cellular immune mechanisms of injury to the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; Suppl. (1): 2–5.
  26. *Lai A.S., Lai K.N.* Viral nephropathy. *Nature Clin Pract Nephrol* 2006; 2: (5): 254–262.
  27. *Shimada M., Araya C., Rivald C., Ishimoto T., Richard J. J., Eduardo H. Garin.* Minimal change disease: a «two-hit» podocyte immune disorder? *Pediatr Nephrol* 2011; 26: (4): 645–649.
  28. *Isome M., Suzuki J., Takahashi A., Hiromichi M.; Nozawa R.; Suzuki S. et al.* Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome in a patient with lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: (2): 226–228.
  29. *Thaunat O., Delahousse M., Fakhouri F. Martinez F., Stephan J.L., Noël L.H. et al.* Nephrotic syndrome associated with of hemophagocytic syndrome. *Kidney Intern* 2006; 69: (10): 1892–1898.
  30. *White D., Suzanne Beard R., Barton E.S.* Immune modulation during latent herpesvirus infection. *Immunol Rev* 2012; 245: (1): 189–208.
  31. *Infection and autoimmunity.* Y. Shoenfeld, N.R. Rose (eds). Amsterdam; Boston: Elsevier 2004; XIX: 747.
  32. *Kano K., Yamada Y., Sato Y., Arisaka O., Ono Y., Ueda Y.* Glomerulonephritis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: (1): 89–92.
  33. *Watanabe T.* Hemolytic uremic syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: (5): 569.
  34. *Subat-Dezulović M., Dessardo N. S., Dezulović M. Dessardo S., Hadzisejdić I., Brncić N.* Postinfectious glomerulonephritis and Epstein-Barr virus co-infection. *Collegium Antropol* 2010; 34: (2): 229–232.
  35. *Araya C.E., González-Peralta R.P., Skoda-Smith S., Dharnidharka V.R.* Systemic Epstein-Barr virus infection associated with membranous nephropathy in children. *Clin Nephrol* 2006; 65: (3): 160–164.
  36. *Meyer P., Soete S., Henry V.* Acute inflammatory polyradiculoneuropathy and membranous glomerulonephritis following Epstein-Barr virus primary infection in a 12-year-old girl. *Arch Pédiatr* 2010; 17: (11): 1535–1539.
  37. *Michelson S.* Consequences of human cytomegalovirus mimicry. *Human Immunol* 2004; 65: (5): 465–475.
  38. *Rahman H., Begum A., Jahan S., Muinuddin S., Hossain G.* Congenital nephrotic syndrome, an uncommon presentation of cytomegalovirus infection. *Mymensigh Med* 2008; 17: (2): 210–213.
  39. *Конькова Н. Е., Длин В. В., Игнатова М. С. Турнитко О.Ю., Вариавский В.А., Голицина Е.П.* Врожденный нефротический синдром у ребенка с цитомегаловирусной инфекцией. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2010; 55: (3): 77–82. [Kon'kova N. E., Dlin V. V., Ignatova M. S. et al. Congenital nephrotic syndrome in a child with cytomegalovirus infection. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2010; 55: (3): 77–82. (in Russ)]

40. Marsenic O., Wasti A., Yu Z., Couloures K., Henry D., Turman M. et al. Infant with gross hematuria and nephrotic syndrome: questions. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: (4): 565–569.
41. Geordaki-Angelaki H., Lycopoulou L., Stergion N., Lazopoulou D., Paraskevaki H., Giannaki-Psinaki M. et al. Membranous nephritis associated with acquired cytomegalovirus infection in a 19-month-old baby. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: (1): 203–206.
42. Niauted P. Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspects. *Pediatr Nephrology*. Berlin: Springer-Verlag, 2009; (1): 667–702.
43. Kaneko K.I., Tsuji S., Kimata T., Kitao T., Yamanouchi S., Kato S. Pathogenesis of childhood idiopathic nephrotic syndrome: a paradigm shift from T-cells to podocytes *World J Pediatr* 2015; 11: (1): 21–28.
44. Савенкова Н.Д. Стратегия терапии дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного и гормонозависимого нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. *Нефрология* 2013; 17: (3): 17–25. [Savenkova N. D. Strategy the treatment of debut, recurrent and often recurrent endocrine and hormone-dependent nephrotic syndrome with minimal changes in children. *Nefrologija* 2013; 17: (3): 17–25. (in Russ)]
45. Батракова И.В. Эффективность глюкокортикоидной и цитостатической терапии нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей с повышением специфических IgE. Автореф. дисс. ... к. м. н. Санкт-Петербург 2006; 23. [Batrakova I.V. The effectiveness of glucocorticoid and cytotoxic therapy of nephrotic syndrome with minimal changes in children with increased specific IgE. Avtoref. diss. ... k. m. n. Sankt-Peterburg 2006; 23. (in Russ)]
46. Yılmaz D.I., Yenigün A., Sönmez F., Sönmez F., Ömürlü İ. K. Evaluation of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome in terms of allergies. *Ren Fail* 2015; 37: (3): 387–391.
47. Wei C.C., Tsai J.D., Lin C.L., Shen T.C., Li T.C., Chung C.J. Increased risk of idiopathic nephrotic syndrome in children with atopic dermatitis. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: (11): 2157–2163.
48. Лындин А.А. Клинико-иммунологическая характеристика нефротической формы гломерулонефрита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией, у детей и повышение эффективности его лечения. Автореф. дисс. ... к. м. н. Москва 2012; 22. [Lyndin A. A. Clinical and immunological characteristics of the nephrotic form of glomerulonephritis associated with herpes viral infection in children and the effectiveness of its treatment. Avtoref. diss. ... k. m. n. Moscow 2012; 22. (in Russ)]
49. Ozkok A., Yildiz A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J Gastroenterol* 2014; 20: (24): 7544–7554.
50. Shah H.H., Patel C., Jhaveri K.D. Complete remission of hepatitis B virus-associated nephrotic syndrome from IgA nephropathy following peginterferon therapy. *Ren Fail* 2013; 35: (2): 295–298.
51. Liu S., Zhang D., Zhang Q., Liu W. Iferon-alpha for IgM nephropathy? *Clin Nephrol* 2014; 82: (2): 133–137.

Поступила 21.10.16

Received on 2016.10.21

*Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить*

*The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported*

## Витамин D и аутоиммунные заболевания

Е.А. Потрохова<sup>1</sup>, Н.В. Сobotюк<sup>2</sup>, С.В. Бочанцев<sup>2</sup>, В.П. Гапоненко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Омск, Россия

## Vitamin D and autoimmune diseases

Е.А. Potrokhova<sup>1</sup>, N.V. Sobotyuk<sup>2</sup>, S.V. Bochantsev<sup>2</sup>, V.P. Gaponenko<sup>2</sup>

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

В обзоре обсуждается влияние витамина D на модуляцию иммунного ответа в сторону толерогенности, его взаимосвязь с клетками моноцитарно-макрофагального ряда, включая дендритные клетки, моноциты и макрофаги, с позиции влияния на экспрессию противовоспалительных и провоспалительных цитокинов при некоторых аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, системная склеродермия, рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, системная красная волчанка, болезнь Крона). Обсуждается роль витамина D в становлении врожденного и адаптивного иммунитета. Несмотря на некоторые противоречивые данные, в целом иммунорегуляторная функция витамина D направлена на ингибирование компонентов врожденного и приобретенного иммунитета, отвечающих за индукцию аутоиммунных реакций. В связи с этим растет число публикаций, посвященных вопросам обеспеченности витамином D пациентов с аутоиммунными заболеваниями, влияния профилактического приема витамина D на риск возникновения патологии и лечебных доз витамина — на ее течение. Показано, что для осуществления иммунорегуляторной функции требуется поддержание порогового значения сывороточного уровня 25(OH)D3 не менее 30 нг/мл, что достигается при использовании суточной дозы витамина D около 2000 МЕ. Представленные данные поднимают вопрос о необходимости пересмотра российских норм, касающихся рекомендуемого суточного потребления витамина D, в том числе за счет фортификации продуктов детского питания.

**Ключевые слова:** дети, витамин D, рецепторы витамина D, аутоиммунные заболевания, иммунная система, толерогенность.

**Для цитирования:** Потрохова Е.А., Сobotюк Н.В., Бочанцев С.В., Гапоненко В.П. Витамин D и аутоиммунные заболевания. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 26–32. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-26-32

The review discusses the effect of vitamin D on the tolerogenic modulation of an immune response, its relationship to cells of the monocyte-macrophage series, including dendritic cells, monocytes, and macrophages, in the context of the impact of the expression of anti-inflammatory proinflammatory cytokines in some autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, multiple sclerosis, type 1 diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, and Crohn's disease). It discusses the role of vitamin D in the development of innate and adaptive immunity. Despite some conflicting evidence, the immune regulatory function of vitamin D is generally directed toward inhibition of the components of innate and acquired immunity, which are responsible for the induction of autoimmune reactions; in this connection there are a growing number of publications devoted to the issues of vitamin D supplementation in patients with autoimmune diseases, the preventive effect of vitamin D intake on the risk of an abnormality and that of therapeutic doses of the vitamin on its course. The maintenance of the threshold value for serum 25(OH)D3 at least 30 ng/ml, which is achieved by the intake of about 2000 IU of vitamin D, is shown to be required for its immune regulatory function. The data given raise the question as to whether it is necessary to revise the Russian recommended daily dietary allowances for vitamin D through its infant food fortification.

**Key words:** children, vitamin D, vitamin D receptors, autoimmune diseases, immune system, tolerogenicity.

**For citation:** Potrokhova E.A., Sobotyuk N.V., Bochantsev S.V., Gaponenko V.P. Vitamin D and autoimmune diseases. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62: (1): 26–32 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-26-32

**В**итамин D (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>) — группа жирорастворимых веществ, которые, строго говоря, не могут относиться к классу витаминов. Витамин D представля-

ет собой гормон, поскольку может синтезироваться в организме под влиянием УФ-лучей и действует опосредованно через рецепторы. Запасы витамина D могут быть пополнены употреблением богатой этим веществом пищи. Многим известны классические эффекты витамина D — влияние на метаболизм кальция и минерализацию костной ткани. Об альтернативных эффектах гормона заговорили в 1998 г., когда, помимо клеток кишечника, костей и почек, были обнаружены рецепторы витамина D в различных клетках организма, в том числе в иммунной системе и раковых клетках. Установлена взаимосвязь между уровнем витамина D и некоторыми онкологическими заболеваниями: раком молочной железы, предстательной железы, прямой кишки, яичников, желудка, легких, поджелу-

© Коллектив авторов, 2017

**Адрес для корреспонденции:** Потрохова Елена Александровна — д.м.н., зав. педиатрическим отделением Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ведущий научный сотрудник отдела радиационной экопатологии детского возраста 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Сobotюк Николай Васильевич — к.м.н., профессор кафедры педиатрии Омского государственного медицинского университета

Бочанцев Сергей Владимирович — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии Омского государственного медицинского университета

Гапоненко Валерия Павловна — ординатор кафедры педиатрии Омского государственного медицинского университета

644043 Омск, ул. Ленина, д. 12

дочной железы, почек, пищевода [1]. Кроме того, оказалось, что витамин D играет большую роль в поддержании интестинального гомеостаза, в регулировании проницаемости кишечной стенки, инвазии патогенных микроорганизмов, иммунном ответе при ряде заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) [2, 3]. Витамин D снижает риск возникновения инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, а также облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей [4, 5]. Найдена зависимость ряда нервно-психических заболеваний от обеспеченности организма витамином D [6]. В настоящее время считается, что столь многообразная роль витамина D обусловлена прежде всего его действием на иммунную систему. В этой связи в последние годы все больше внимания уделяется проблеме обеспеченности витамином D организма пациентов с аутоиммунными болезнями.

### Витамин D и иммунный гомеостаз

Как известно, иммунная система служит для борьбы с чужеродными агентами, при этом оставаясь толерантной к собственным антигенам. Этот принцип обеспечивает защиту организма от аутоиммунных заболеваний и осуществляется благодаря двум основным компонентам: врожденному и приобретенному иммунитету. В последнее десятилетие увеличилось количество сообщений об иммуномодуляторной функции витамина D. При этом сфера его влияния не ограничивается врожденным иммунитетом, как считалось ранее, а распространяется также на приобретенный иммунитет. Рецепторы к витамину D (VDR) были обнаружены практически на всех иммунокомпетентных клетках: CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитах, В-лимфоцитах, нейтрофилах, антигенпрезентирующих клетках, в том числе макрофагах и дендритных клетках [7].

По мере созревания клеток иммунной системы в них изменяется уровень VDR, однако эти изменения разнонаправлены в различных клетках. Так, наивные Т-лимфоциты содержат небольшое количество рецепторов, в то время как зрелые формы отличаются высоким уровнем экспрессии VDR [8]. И, напротив, в процессе дифференцировки моноцитов в макрофаги и дендритные клетки происходит уменьшение их количества [9]. Такая закономерность отражает чувствительность иммунокомпетентных клеток к витамину D, что может играть роль в тонкой регуляции иммунного ответа.

Макрофаги служат важнейшим звеном, связывающим врожденный и приобретенный иммунитет. Их способность к миграции, фагоцитозу и представлению антигена во многом обеспечивает дальнейшее развитие иммунного ответа. В зависимости от характера стимульных воздействий макрофаги могут дифференцироваться в фенотипы M1 и M2. Происходит так называемая поляризация макрофагов. Так, липополисахарид, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),

интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) являются индукторами фенотипа M1. Интерлейкины (IL) 4 и 13 способствуют альтернативной активации макрофагов в сторону толерогенного M2 класса.

Фенотип M1 (иммуногенный) путем синтеза определенного спектра цитокинов активирует Th1 иммунный ответ. Фенотип M2 смещает баланс Т-хелперов (Th) в сторону Th2 [10, 11]. Макрофаги, являясь носителями VDR, показывают большую чувствительность к витамину D. Более того, макрофаги, как и дендритные клетки, сами синтезируют активную форму витамина D, благодаря экспрессии в них фермента  $\alpha_1$ -гидроксилазы, активность которой в отличие от почечной локализации регулируется не паратгормоном, а цитокинами, в частности IFN- $\gamma$  [9, 12]. Все это в совокупности дает основание полагать, что регуляция направления поляризации иммунного ответа осуществляется клетками иммунной системы по аутокринному и паракринному механизмам при участии ряда факторов, в том числе витамина D [12].

При воздействии витамина D на моноциты выявлены следующие изменения в наборе макрофагальных медиаторов и поверхностных маркеров [7, 13, 14]:

- уменьшение экспрессии трех типов молекул главного комплекса гистосовместимости II класса (MHC II: HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ);
- ингибция экспрессии TLR2 и TLR4 на их поверхности, что блокирует дальнейшие реакции врожденного иммунитета;
- снижение уровня костимуляторных молекул CD40, CD80, CD86, способствующих активации иммунного ответа;
- увеличение синтеза IL-10, снижение продукции IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ .

Такая закономерность, вероятно, связана с репрессией фенотипа M1 макрофагов, что сопровождается снижением их иммуногенного действия даже в присутствии провоспалительных стимулов (липополисахарида). Имеющиеся данные относительно обеднения поверхностными рецепторами косвенно говорят о направлении дифференцировки макрофагов в сторону толерогенного фенотипа M2.

Отмечено аналогичное влияние витамина D на дендритные клетки. После экспозиции с витамином D дендритные клетки уменьшали синтез IL-12, IL-23, тем самым снижая последующую активацию Th1- и Th17- лимфоцитов, играющих важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний. При этом синтез IL-10 и CCL22 (хемокин, лиганд C–C-мотива), ответственных за стимуляцию противоположных по эффектам субпопуляций лимфоцитов Th2 и Treg, возрастал [7, 13–15]. Витамин D снижает антигенпрезентирующую способность дендритных клеток за счет уменьшения экспрессии молекул MHC-II на их поверхности [16, 17], подавляет активацию циклооксигеназы-2 [18] и тормозит дифференциацию моноцитов в дендритные клетки и их созревание.

Этим может быть объяснено увеличение пула толерогенных дендритных клеток, ведь последний состоит частично из незрелых клеток [19].

Реакции приобретенного иммунного ответа также связывают с витамином D, хотя исследователи отмечают трудности при определении его прямого воздействия на Т- и В-лимфоциты, так как большинство эффектов проявляется опосредованно через антигенпрезентирующие клетки. Несмотря на это, было доказано, что количество VDR на CD4<sup>+</sup>-лимфоцитах коррелирует со степенью их дифференцировки, что говорит о потенциальной восприимчивости Th к витамину D [20, 21]. Показано, что экспрессия VDR при активации CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов может увеличиваться в 5 раз [22].

Влияние витамина D на Th лимфоциты оценивается неоднозначно. Вероятно, это связано с различиями в выборе лигандов для стимуляции клеток. Так, некоторые авторы отмечают снижение дифференциации Th0 в Th17 с уменьшением экспрессии IL-17 и IL-21 в них и снижение дифференциации Th0 в Th1 с уменьшением продукции типичных для Th1 провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-12) [23, 24]. Добавление кальцитриола к CD4<sup>+</sup> Т-клеткам также ингибирует экспрессию IL-6 – кофактора, стимулирующего Th17 клетки, важные в развитии аутоиммунных заболеваний [25, 26]. Другие группы исследователей подчеркивали отсутствие действия витамина D на Th1 [27, 28].

При изучении реакции Th2 на стимуляцию после экспозиции с витамином D оказалось, что выброс противовоспалительных цитокинов IL-4, -5, -10 увеличился [23, 29]. Это может косвенно говорить о направлении дифференцировки Th0 в сторону толерогенных Th2. Многочисленные работы, изучавшие воздействие витамина D на Treg, показали, что пул Treg возрос, увеличилась продукция IL-10 [20, 27, 30, 31]. Вместе с тем продемонстрированные *in vitro* иммуномодуляторные эффекты витамина D, характеризующиеся поляризацией иммунного ответа в сторону Th2, в ряде случаев не находят подтверждения в исследованиях *in vivo*. Так, R. Jorde и соавт. изучали влияние различных доз витамина D на иммунные показатели здоровых взрослых ( $n=324$ ) [32]. Добровольцы молодого возраста были разделены на три группы, которые получали соответственно 20 000 МЕ витамина D в неделю, 40 000 МЕ витамина D в неделю или плацебо. Через год был исследован уровень цитокинов (IL-2, -4, -5, -10, -12, -13, -17, IFN- $\gamma$ ), молекул межклеточной адгезии-1, хемотаксического белка моноцитов-1, С-реактивного протеина, который не различался между сравниваемыми группами и с исходными значениями, также не было признаков поляризации Т-клеток в сторону Th2 типа.

Влияние 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> на гуморальное звено иммунитета описывается в виде ингибирования клеточной дифференцировки и пролиферации, сопровождающейся снижением синтеза IgG и IgM [33, 34].

Таким образом, несмотря на некоторые противоречивые данные, в целом иммунорегуляторная функция витамина D направлена на ингибирование компонентов врожденного и приобретенного иммунитета, отвечающих за индукцию аутоиммунных реакций.

### Витамин D и аутоиммунные заболевания

Данные мировой литературы свидетельствуют о том, что проблема недостаточности витамина D приобретает масштаб эпидемии и совпадает с ростом распространенности аутоиммунных заболеваний [35]. Указывает ли этот факт на причинную связь между событиями, является предметом широкой дискуссии. Для некоторых аутоиммунных заболеваний (рассеянного склероза, сахарного диабета 1-го типа, воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита) характерна сезонность и географическая зависимость. Распространенность их выше в северных широтах и обратно пропорциональна УФ-освещенности, что косвенно может свидетельствовать об участии витамина D в манифестации этих заболеваний [36–40]. С каждым годом растет число публикаций, посвященных вопросам обеспеченности витамином D пациентов с аутоиммунными заболеваниями, влияния профилактического приема витамина D на риск возникновения патологии и лечебных доз витамина – на ее течение. В настоящее время обсуждается ассоциация недостаточности витамина D с развитием таких аутоиммунных заболеваний, как сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, воспалительные заболевания кишечника [41].

Ряд исследований, проведенных на животных моделях, продемонстрировал очевидное уменьшение иммунной прогрессии при введении витамина D или его метаболитов мышам с аутоиммунными заболеваниями [42–44]. Исследования с участием пациентов с аутоиммунной патологией не обнаружили столь же положительных согласованных результатов. В частности, в обзорных статьях М.А. Kriegel и соавт. [45] и А. Antico и соавт. [46], посвященных анализу уровня сывороточного витамина D и его метаболитов при ряде заболеваний аутоиммунного генеза, полученные результаты весьма неоднородны, и на их основе нельзя сделать однозначных выводов о корреляции концентрации витамина D в сыворотке крови с возникновением аутоиммунной патологии.

Так, наиболее очевидной оказалась связь между недостаточностью витамина D и развитием сахарного диабета I-го типа и рассеянного склероза. В первом случае уровень витамина D был ниже у пациентов с плохо контролируемым течением болезни, кетоацидозом, формирующейся нефропатией и тубулоинтерстициальными повреждениями. При рассеянном склерозе снижение уровня метаболита витамина D

ассоциировалось с прогрессивным течением, увеличением риска рецидива и инвалидности. Менее убедительной показана связь между снижением уровня витамина D и развитием таких заболеваний, как системная красная волчанка, склеродермия, болезнь Крона. При ревматоидном артрите в большинстве исследований, включенных в рассматриваемые обзоры, сывороточный уровень витамина D статистически значимо не различался в группах больных людей и здоровых.

Вместе с тем отдельные авторы демонстрируют положительное действие введения активного метаболита витамина D (альфакальцидиола) на течение ревматоидного артрита [47]. S. Patel и соавт. [48] выявили сильную обратную связь между исходным уровнем сывороточного 25(OH)D у пациентов с недавно диагностированным ревматоидным полиартритом (45% имели стаж заболевания менее года) и исходной активностью болезни (по шкале активности заболевания DAS28 и анкете состояния здоровья). Увеличение уровня 25(OH)D на каждые 10 нг/мл характеризовалось снижением DAS28 на 0,3 и уровня C-реактивного пептида приблизительно на 25%. Однако плазменная концентрация 25(OH)D не коррелировала с наличием аутоантител при ревматоидном артрите.

Интерес вызывают работы, посвященные изучению риска развития аутоиммунных заболеваний при профилактическом приеме витамина D в детском возрасте. Так, A. Antico и соавт. [46], проведя метаанализ, показали, что риск заболевания сахарным диабетом 1-го типа значительно ниже у детей, употреблявших витамин D в детстве, в сравнении с детьми, которые его не получали (суммарное отношение шансов 0,71, 95%, доверительный интервал 0,60–0,84). Кроме того, в исследовании было показано влияние сроков дотации витамина D на заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа. Так, возрастной период с 7 до 12 мес считается особенно благоприятным для профилактики болезни, поскольку именно тогда происходит становление реакций приобретенного иммунитета. Можно предполагать, что для других аутоиммунных заболеваний характерна подобная же зависимость. Данное заключение могло бы найти большое практическое применение, особенно в педиатрической практике.

Важным является и обнаруженная дозозависимость эффекта витамина D. Действующие рекомендации предполагают допустимое пороговое значение 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови не менее 20 нг/мл. Вместе с тем снижение уровня метаболита витамина D ниже 30

нг/мл стимулирует выработку паращитовидными железами паратгормона, что свидетельствует о недостаточности установленного «нормального» уровня витамина D [49–51]. Кроме того, недавнее исследование показало, что для осуществления иммунорегуляторной функции требуется поддержание порогового значения сывороточного уровня 25(OH)D<sub>3</sub> не менее 30 нг/мл, что достигается при использовании суточной дозы витамина D около 2000 МЕ [52]. Представленные данные поднимают вопрос о необходимости пересмотра российских норм, касающихся рекомендуемого суточного потребления витамина D. Актуальность этого вопроса связана еще и с глобальной распространенностью дефицита витамина D, в том числе и в нашей стране. Согласно данным A. Hossein-nezhad и M. Holick (2013), в России от 43 до 63% населения имеет уровень сывороточного 25(OH)D менее 20 нг/мл, что говорит о массовом дефиците витамина среди россиян [41]. Более того, недавнее многоцентровое исследование «Родничок», проводившееся на территории России, показало, что уровень витамина D  $\geq 30$  нг/мл имеет место лишь у 60% детей в возрасте 6–12 мес, менее чем у 30% детей 2-го года жизни и лишь у 13% детей 3-го года жизни [53, 54].

Таким образом, функции витамина D многообразны и разноплановы, а значит, его недостаток отразится на состоянии многих органов и систем организма, в том числе иммунной системы. Несмотря на это, нормы потребления витамина D разработаны с учетом лишь классических его эффектов на костную ткань. Для поддержания кальциевого и фосфорного баланса такого количества витамина D достаточно. Для реализации внекостных воздействий, в частности для регулирования иммунного ответа, указанных количеств может быть мало. В этой связи необходимо привлечь внимание научных сотрудников к проблеме пересмотра российских норм, касающихся рекомендуемого суточного потребления витамина D для различных географических районов России, особенно в группе детей с высоким риском развития аутоиммунных заболеваний. Профилактический прием витамина D в адекватных для иммунорегуляторной функции дозах, возможно, внесет вклад в снижение распространенности аутоиммунных заболеваний или будет предпосылкой к менее выраженной тяжести патологического процесса. Одно из возможных решений данной проблемы – фортификация продуктов питания, в том числе предназначенных для детей первого года жизни.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Янковская Л.В. Современный взгляд на функции витамина D в организме человека и заболевания, ассоциирующиеся с его дефицитом. Рецепт 2013; (2): 118–127. [Yankovskaya L.V. The modern view of the functions of vitamin D in the human body and the diseases associated with its deficit. Retsept 2013; (2): 118–127. (in Russ)]
2. Abreu M.T. Measurement of vitamin D levels in inflamma-

- tory bowel disease patients reveals a subset of Crohn's disease patients with elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and low bone mineral density. *Gut* 2004; (53): 1129–1136. DOI: 10.1136/gut.2003.036657.
3. *Lim W.C.* Mechanisms of disease: vitamin D and inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; (2): 308–315. DOI: 10.1038/ncpgasthep0215.
  4. *Giovannucci E., Liu Y., Hollis B.W., Rimm E.B.* 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168: (11): 1174–1180. DOI: 10.1001/archinte.168.11.1174.
  5. *Judd S.E., Nanes M.S., Ziegler T.R., Rimm E.B.* Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: (1): 136–141.
  6. *Holick M.F.* Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; (357): 266–281. DOI: 10.1056/NEJMra070553.
  7. *Baeke F., Takiishi T., Korf H., Mathieu C.* Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: (4): 482–496. DOI: 10.1016/j.coph.2010.04.001.
  8. *Baeke F., Korf H., Overbergh L., Van Etten E., Verstuyf A., Gysemans C., Mathieu C.* Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 1-2: 221-227. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.037
  9. *Hewison M., Freeman L., Hughes S.V., Evans K.N., Bland R., Eliopoulos A.G. et al.* Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2003; (170): 5382–5390.
  10. *Лямина С.В., Веденикин Т.Ю., Круглов С.В., Шимшелашвили Ш.Л., Буданова О.П., Малышев И.Ю.* Особенности фагоцитарной и миграционной активности альвеолярных макрофагов M1 и M2 фенотипов. *Фундамент исследований* 2011; 11: (3): 536–539. [Lyamina S.V. Vedenikin T.Yu., Kruglov S.V. SHimshelashvili Sh.L., Budanova O.P., Malyshev I.Yu. Features phagocytosis and migration activity of alveolar macrophages M1 and M2 of phenotypes. *Fundamental Issledov* 2011; 11: (3): 536–539. (in Russ)]
  11. *Cassetta L., Cassol E., Poli G.* Macrophage Polarization in Health and Disease. *Sci World J* 2011; (11): 2391–2402. DOI: 10.1100/2011/213962.
  12. *Gottfried E., Rehli M., Hahn J., Holler E., Andreesen R., Kreutz M.* Monocyte-derived cells express CYP27A1 and convert vitamin D<sub>3</sub> into its active metabolite. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; (349): 209–213. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.08.034.
  13. *Kissa M., Czimmerer Z., Nagy L.* The role of lipid-activated nuclear receptors in shaping macrophage and dendritic cell function: From physiology to pathology. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: (2): 264–286. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.05.044.
  14. *Peelen E., Knippenberg S., Muris A.H., Thewissen M., Smolders J., Tervaert J.W. et al.* Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: A review. *Autoimm Rev* 2011; (10): 733–743. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.05.002.
  15. *Penna G., Amuchastegui S., Giarratana N., Daniel K.C., Vulcano M., Sozzani S. et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2007; (178): 145–153.
  16. *Chung M., Balk E.M., Brendel M., Ip S., Lau J., Lee J. et al.* Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2009; 1: 420.
  17. *Lemire J.M.* Immunomodulatory role of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Cell Biochem* 1992; 49: (1): 26–31. DOI: 10.1002/jcb.240490106.
  18. *Moreno J., Krishnan A.V., Swami S., Nonn L., Peehl D.M., Feldman D.* Regulation of prostaglandin metabolism by calcitriol attenuates growth stimulation in prostate cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65: (17): 7917–7925. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1435.
  19. *Maldonado R.A., von Andrian U.H.* How tolerogenic dendritic cells induce regulatory T cells. *Adv Immunol* 2010; (108): 111–165. DOI: 10.1016/B978-0-12-380995-7.00004-5.
  20. *Correale J., Ysraelit M.C., Gaitan M.I.* Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *J Brain* 2009; (132): 1146–1160. DOI: 10.1093/brain/awp033.
  21. *Von Essen M.R., Kongsbak M., Schjerling P., Olgaard K., Odum N., Geisler C.* Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol* 2010; (11): 344–349. DOI: 10.1038/ni.1851.
  22. *Mahon B.D., Wittke A., Weaver V., Cantorna M.T.* The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003; 89: (5): 922–932. DOI: 10.1002/jcb.10580.
  23. *Ikeda U., Wakita D., Ohkuri T., Chamoto K., Kitamura H., Iwakura Y. et al.* Alpha,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and all-trans retinoic acid synergistically inhibit the differentiation and expansion of Th17 cells. *Immunol Lett* 2010; (134): 7–16. DOI: 10.1016/j.imlet.2010.07.002.
  24. *Van Etten E., Mathieu C.* Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; (97): 1–2: 93–101. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.002.
  25. *Xue M.L., Zhu H., Thakur A., Willcox M.* 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits pro-inflammatory cytokine and chemokine expression in human corneal epithelial cells colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Immunol Cell Biol* 2002; 80: (4): 340–345. DOI: 10.1046/j.1440-1711.80.4august.1.x.
  26. *Stockinger B.* Th17 cells: an orphan with influence. *Immunol Cell Biol* 2007; 85: (2): 83–84. DOI: 10.1038/sj.icb.7100035.
  27. *Palmer M.T., Lee Y.K., Mayard C.L., Oliver J.R., Bikle D.D., Jetten A.M. et al.* Lineagespecific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells. *J Biol Chem* 2011; (286): 997–1004. DOI: 10.1074/jbc.M110.163790.
  28. *Chang J.H., Cha H.R., Lee D.S., Seo K.Y., Kweon M.N.* 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Inhibits the Differentiation and Migration of T<sub>H</sub>17 Cells to Protect against Experimental Autoimmune Encephalomyelitis [Electronic resource]. *PLoS One* 2010; 5: DOI: 10.1371/journal.pone.0012925. URL: <http://www.plosone.org/article/info%3ADOI%2F10.1371%2Fjournal.pone.0012925> (accessed: 26.10.2013)
  29. *Mahon B.D., Gordon S.A., Cruz J., Cosman F., Cantorna M.T.* Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003; (134): 128–132.
  30. *Baeke F., Korf H., Overbergh L., Verstuyf A., Thorrez L., van Lommel L. et al.* The vitamin D analog, TX527, promotes a human CD4+CD25 high CD127 low regulatory T cell profile and induces a migratory signature specific for homing to sites of inflammation. *J Immunol* 2011; (186): 132–142. DOI: 10.4049/jimmunol.1000695.
  31. *Bartels L.E., Jorgensen S.P., Agnholt J., Kelsen J., Hvas C.L., Dahlerup J.F.* 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and dexamethasone increase interleukin-10 production in CD4+ T cells from patients with Crohn's disease. *Int Immunopharmacol* 2007; (7): 1755–1764. DOI: 10.1016/j.intimp.2007.09.016.
  32. *Jorde R., Sneve M., Torjesen P.A., Figenschau Y., Gransson L.G., Omdal R.* No effect of supplementation with cholecalciferol on cytokines and markers of inflammation in overweight and obese subjects. *Cytokine* 2010; 50: (2): 175–180. DOI: 10.1016/j.cyto.2009.12.006.
  33. *Wang T.T., Nestel F.P., Bourdeau V., Nagai Y., Wang Q., Liao J. et al.* Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004; (173): 2909–2912.
  34. *Linker-Israeli M., Elstner E., Klinenberg J.R., Wallace D.J., Koeffler H.P.* Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by

- SLE-derived PBMC. Clin Immunol 2001; 99: (1): 82–93. DOI: 10.1006/clim.2000.4998.
35. Van Belle T.L., Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: A vital player? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; (25): 617–632. DOI: 10.1016/j.beem.2011.04.009.
  36. Ponsonby A.L., McMichael A., van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. Toxicology 2002; 181–182: 71–78.
  37. Handel A.E., Handunnetthi L., Giovannoni G., Ebers G.C., Ramagopalan S.V. Genetic and environmental factors and the distribution of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol 2010; 17: (9): 1210–1214. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03003.x.
  38. Vieira V.M., Hart J.E., Webster T.F., Weinberg J., Puett R., Laden F. et al. Association between residences in U.S. northern latitudes and rheumatoid arthritis: a spatial analysis of the Nurses' Health Study. Environ Health Perspect 2010; 118: (7): 957–961. DOI: 10.1289/ehp.0901861.
  39. Ascherio A., Munger K. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. Semin Neurol 2008; 28: (1): 17–28. DOI: 10.1055/s-0036-1579693.
  40. Beretich B.D., Beretich T.M. Explaining multiple sclerosis prevalence by ultraviolet exposure: a geospatial analysis. Mult Scler 2009; 15: (8): 891–898. DOI: 10.1177/1352458509105579.
  41. Hossein-nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for Health: A Global Perspective. Mayo Clinic Proc 2013; 88: (7): 720–755. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
  42. Gregori S., Giarratana N., Smiroldo S., Uskokovic M., Adorini L. A 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. Diabetes 2002; (51): 1367–1374.
  43. Gysemans C.A., Cardozo A.K., Callewaert H., Giulietti A., Hulshagen L., Bouillon R. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. Endocrinol 2005; (146): 1956–1964. DOI: 10.1210/en.2004-1322.
  44. Cantorna M.T., Hayes C.E., DeLuca H.F. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. J Nutr 1998; 128: (1): 68–72.
  45. Kriegel M.A., Manson J.E., Costenbader K.H. Does Vitamin D Affect Risk of Developing Autoimmune Disease?: A Systematic Review. Semin Arthritis Rheum 2011; 40: (6): 512–531. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2010.07.009.
  46. Antico A., Tampoia M., Tozzoli R., Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. Autoimmun Rev 2012; 12: (2): 127–136. DOI: 10.1016/j.au-trev.2012.07.007.
  47. Andjelkovic Z., Vojnovic J., Pejnovic N., Popovic M., Dujic A., Mitrovic D. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Rheumatol 1999; 17: (4): 453–456.
  48. Patel S., Farragher T., Berry J., Bunn D., Silman A., Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. Arthritis Rheum 2007; 56: (7): 2143–2149. DOI: 10.1002/art.22722.
  49. Hollis B.W. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. J Nutr 2005; 135: (2): 317–322.
  50. Kinyamu H.K., Gallagher J.C., Rafferty K.A., Balhorn K.E. Dietary calcium and vitamin D intake in elderly women: effect on serum parathyroid hormone and vitamin D metabolites. Am J Clin Nutr 1998; 67: (2): 342–348.
  51. Drinka P.J., Krause P.F., Nest L.J., Goodman B.M. Determinants of vitamin D levels in nursing home residents. J Am Med Dir Assoc 2007; 8: (2): 76–79.
  52. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: (1): 53–58. DOI: 10.1210/jc.2010-2704.
  53. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малавская С.И., Вахлова И.В. и др. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013–2014 гг.). Вопр соврем педиатрии 2014; 6: (13): 30–34. (Zakharova I.N., Maltsev S.V., Borovik T.E., Yatsyk G.V., Malavskaya S.I., Vakhlova I.V. et al. Vitamin D deficiency in young children in Russia. Results of a multicenter cohort study RODNICHOK (2013–2014). Vopr sovrem Current pediatrics 2014; 6: (13): 30–34. (in Russ))
  54. 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: зависимость от вида вскармливания и дозы препаратов холекальциферола. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: (6): 68–76. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-6-68-76. [Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kur'yaninova V.A., Dolbnya S.V., Majkova I.D., Kas'yanova A.N., Anisimov G.S., Bobryshev D.V., Evseeva E.A. Security with vitamin D of young children. Ros vestn perinatol i pediater 2016; 61: (6): 68–76. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-6-68-76 (in Russ)]

Поступила 26.09.16

Received on 2016.09.26

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить

The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported



## Болезни Почек и Ожирение

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ  
ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ПОЧЕК

9 марта 2017

Российская детская клиническая больница  
г. Москва, Ленинский проспект, д.117 (актовый зал)

Российская детская клиническая больница - <http://rdkb.ru>  
Творческое объединение детских нефрологов - <http://kidney.org.ru>  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова - <http://rsmu.ru>

### *Уважаемые коллеги!*

Приглашаем Вас принять участие в V научно-практической конференции с международным участием «*Болезни почек и ожирение: здоровый образ жизни для здоровых почек*», посвященной **Всемирному Дню Почки (World Kidney Day)**, которая состоится 9 марта 2017 года в г. Москве в актовом зале Российской детской клинической больницы (Ленинский проспект, 117).

Конференция проводится под эгидой Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова и Департамента здравоохранения города Москвы и при содействии Международного и Европейского обществ педиатров-нефрологов, Российской детской клинической больницы и общества родителей детей с хронической болезнью почек, Творческого Объединения Детских Нефрологов России.

В программе мероприятия предусмотрены выступления ведущих российских и зарубежных специалистов по актуальным вопросам педиатрической нефрологии.

Также в рамках конференции будет произведено награждение победителей в номинациях «Хрустальная почка», почетный член творческого объединения детских нефрологов и телемост с Казанью.

Конференция аккредитована в рамках непрерывного медицинского образования с выдачей сертификатов.

Регистрация для участия проводится на сайте <http://kidneyday.ru/>

# Перинатальное программирование и старение кардиомиоцитов

О.П. Ковтун<sup>1</sup>, П.Б. Цывьян<sup>1,2</sup>, О.Э. Соловьева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России;

<sup>3</sup>ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия

## Perinatal programming and cardiomyocyte aging

O.P. Kovtun<sup>1</sup>, P.B. Tsyvian<sup>1,2</sup>, O.E. Solovyeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg; <sup>2</sup>Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg; <sup>3</sup>Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia

Гипотеза «программирования состояний здоровья и болезней, связанных с развитием» предполагает, что условия развития организма во внутриутробном и раннем постнатальном периодах таким образом влияют на экспрессию генов, что «программируют» раннее появление сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Экспериментальные исследования демонстрируют большую роль эпигенетических механизмов (метилирование генов) в реализации такого сценария. В обзоре приводятся данные, показывающие, что перинатальное программирование может ускорять процессы старения, следствием чего является ранний дебют указанных заболеваний. Рассматривается значение гипоксии плода как фактора, ведущего к рождению детей с увеличенным риском формирования патологии мозга, сердца, печени, почек, развития артериальной гипертензии и метаболических нарушений в последующей жизни. Обсуждается роль оксидативного стресса и активных соединений кислорода в процессах перинатального программирования.

**Ключевые слова:** дети, перинатальное программирование, масса при рождении, старение, кардиомиоциты, оксидативный стресс.

**Для цитирования:** Ковтун О.П., Цывьян П.Б., Соловьева О.Э. Перинатальное программирование и старение кардиомиоцитов. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 33–39. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-33-39

The developmental origins of health and disease hypothesis suggests that the conditions for the development of the organism in the prenatal and early postnatal periods thus affect the expression of genes that program the early onset of cardiovascular and metabolic diseases. Experimental studies demonstrate the major role of epigenetic mechanisms (gene methylation) in this scenario. The review provides data showing that perinatal programming can accelerate aging processes, resulting in early onset of these diseases. It considers the importance of fetal hypoxia as a factor leading to the birth of babies at increased risk for abnormalities of the brain, heart, liver, and kidney, as well as for hypertension and metabolic disorders in later life. The role of oxidative stress and reactive oxygen species in the processes of perinatal programming is discussed.

**Key words:** infants, perinatal programming, birth weight, aging, cardiomyocytes, oxidative stress.

**For citation:** Kovtun O.P., Tsyvian P.B., Solovyeva O.E. Perinatal programming and cardiomyocyte aging. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62: (1): 33–39 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-33-39

Гипотеза «программирования состояний здоровья и болезней, связанных с развитием», ставшая популярной в современной науке, предполагает, что условия питания и роста организма во внутриутробном и постнатальном периодах существенно влияют на структуру и функции многих органов и определяют качество здоровья индивидуума в течение последующей жизни [1, 2]. Гипотеза эта подтверждена многочисленными эпидемиологическими исследованиями, связывающими массу при рождении, дина-

мику набора массы и роста ребенка, особенности его питания и состояние здоровья человека во взрослом периоде [3, 4]. В настоящее время накопилось достаточное количество результатов, полученных в экспериментах на животных, показывающих, что ограничение питания матери или изменение его качества (дефицит белка в диете) во время беременности способны существенно влиять на метаболизм, структуру и функцию органов новорожденных (почек, сердца) [5]. Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой ту патологию, в раннем формировании которой участие такого перинатального программирования доказано наиболее полно [2, 3].

Известно, что с возрастом сердечно-сосудистые заболевания возникают значительно чаще [6]. Так, у мужчин это увеличение заболеваемости становится наиболее заметным после 45 лет, у женщин – примерно на десять лет позже [7]. Более того, с возрастом у практически здоровых людей уменьшается функциональный резерв сердечно-сосудистой системы, отражающий процесс старения [8]. Таким образом,

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Ковтун Ольга Петровна – д.м.н., проф., член корр. РАН, первый проректор Уральского государственного медицинского университета

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д.3

Цывьян Павел Борисович – д.м.н., проф., зав.кафедрой нормальной физиологии Уральского государственного медицинского университета, вед.н.с. Уральского НИИ охраны материнства и младенчества

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д.1

Соловьева Ольга Эдуардовна – д.ф.м.н., проф., зав. лабораторией математической физиологии Института иммунологии и физиологии

620137 Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 30

«сердечно-сосудистое здоровье» пожилого человека является, по-видимому, результирующим процессов старения и программирования. При этом возникает вопрос: насколько перинатальное программирование влияет на темпы и характер старения сердечно-сосудистой системы и, в частности, сердца.

Снижение с возрастом сократительной функции миокарда выражается в уменьшении так называемого функционального сердечного резерва — разницы между максимальной производительностью сердца и базовым значением производительности в состоянии покоя [6, 8]. Причинами этого могут быть несколько явлений: уменьшение количества кардиомиоцитов в органе, возрастные изменения процессов возбуждения, электромеханического сопряжения в клетках миокарда, гипертрофия миокарда, изменение геометрии камер сердца, аккумуляция внеклеточного матрикса, сопровождающаяся ухудшением пассивных механических свойств миокарда и соответствующим уменьшением диастолических и систолических показателей [7]. Указанные процессы ведут к снижению функциональных показателей сердца, таких как: конечное систолическое давление, фракция укорочения и сердечный выброс. Эти факты, характеризующие старение сердца как органа, свидетельствуют о том, что потенциал его восстановления при повреждении оказывается ограничен. Феномены, связанные с возрастными изменениями сердца, достаточно хорошо описаны на уровне как органа, клетки, так и отдельных клеточных органелл [8].

### **Возрастные изменения количества кардиомиоцитов**

С начала 50-х годов прошлого века в кардиологии установилось, казалось бы, незыблемое мнение о том, что последние клеточные митозы в сердце заканчиваются с рождением ребенка, а после рождения увеличение сердца происходит только в результате гипертрофии кардиомиоцитов [7]. Однако в последние годы появился ряд работ, доказывающих существование пролиферации кардиомиоцитов после рождения вплоть до двадцатилетнего возраста [9], что заставило пересмотреть догму прошлого века [8, 10, 11]. Таким образом, после 20 лет подавляющее большинство миоцитов рабочего миокарда способно только к гипертрофии и дифференциация их завершена. Тем не менее современные технологии позволяют обнаружить небольшие группы делящихся клеток в сердце людей среднего и даже пожилого возраста [9, 12]. Это позволяет предполагать, что не все клетки в сердце взрослого человека соответствуют возрасту своего хозяина или даже возрасту большинства клеток этого органа. Однако, несмотря на обнаружение и доказательство клеточного деления в ограниченных по размерам группах кардиомиоцитов, наличие настоящих стволовых клеток и возможное участие их в пополнении клеточного

пула (особенно при восстановлении поврежденных участков рабочего миокарда) все еще является предметом дискуссий [9, 11].

### **Старение кардиомиоцитов**

Старение сердца — комплексный процесс, включающий увеличение объема внеклеточного матрикса, изменение коронарных сосудов и их гладкомышечных клеток, старение сердечных фибробластов, мышечных белков и аппарата электромеханического сопряжения кардиомиоцитов [10, 13]. Это реализуется в виде нарушения пассивных механических свойств миокарда, растяжимости и диастолической функции камер сердца, снижения их контрактильных характеристик. Несмотря на открытие процессов митотического деления миоцитов в миокарде взрослого человека, все же с возрастом наблюдается снижение общего числа клеток миокарда [7]. Указанный процесс является в основном результатом апоптоза, а в некоторых случаях следствием гипоксического или некротического повреждения кардиомиоцитов с последующим замещением их соединительно-ткаными (коллагеновыми) волокнами и накоплением во внеклеточном пространстве остатков клеток в виде так называемого клеточного «мусора» [7, 14]. В свою очередь, это сопровождается гипертрофией камер сердца [11, 15]. В физиологических условиях гипертрофия клеток — результат адаптации сердца к возросшим гемодинамическим нагрузкам объемом или давлением (например, у спортсменов). В определенном смысле возрастная гипертрофия — это тоже процесс адаптации, в ходе которого обычная работа по выполнению систолической нагрузки и обеспечению адекватного выброса перераспределяется между меньшим количеством активных кардиомиоцитов, берущих на себя дополнительную нагрузку взамен утраченных сердечных клеток. При этом возможности работающих клеток увеличивать свой объем и наращивать массу сократительных элементов в цитоплазме с возрастом уменьшаются [14, 15].

Таким образом, снижается отношение количества молодых клеток, не утративших свою способность к адаптации, к количеству действительно старых кардиомиоцитов, что определяет возможности сердца компенсировать с возрастом уменьшение его функционального резерва.

### **Изменения процессов возбуждения, электромеханического сопряжения и сокращения кардиомиоцитов при старении**

Исследования влияния возраста на характеристики сокращения и расслабления препаратов миокарда и отдельных кардиомиоцитов проводятся в основном на грызунах. Сравнительное исследование у мышей показало, что уровень старения их сердечно-сосудистой системы в двухлетнем возрасте (24 мес) примерно соответствует таковому 85-летнего человека [16].

Достаточно выраженные процессы старения сердца заметны у мышей уже в возрасте 18 мес. Поэтому большинство работ, посвященных старению миокарда, осуществляются на мышах в возрасте 18–24 мес [18]. В это время у животных наблюдается замедление скорости достижения пика давления в левом желудочке и снижение скорости его расслабления [18, 19]. Такие же изменения отмечены в изолированных препаратах миокарда [20, 21].

Теоретически замедление процессов сокращения и расслабления на клеточном уровне может быть следствием изменения как сократительного аппарата сердечных клеток, так и функционирования электро-механического сопряжения. В ряде исследований сократительных белков экспериментальных животных был показан связанный с возрастом сдвиг синтеза изоформ миозина от «быстрой» формы  $V_1$  к «медленной» изоформе  $V_3$  [22, 23]. Отмечено также замедление фосфорилирования тропонина I [24, 25]. Такие изменения на уровне сократительных и регуляторных белков могут объяснить замедление расслабления в миокарде старых животных.

Изменения внутриклеточных функций не ограничиваются сократительными белками. У старых животных показано значительное уменьшение амплитуды кальциевых сигналов при возбуждении кардиомиоцитов. Это соответствует снижению пиковой концентрации ионов  $Ca^{2+}$ , освобождаемых внутриклеточно для инициации сокращения [18, 26]. Следует подчеркнуть, что наиболее выраженное уменьшение амплитуды кальциевых сигналов отмечено при относительно больших, даже для грызунов, частотах стимуляции (6–9 Гц), что соответствует уменьшению с возрастом контрактильного резерва при тахикардии [27]. Одновременно с уменьшением пика кальциевого сигнала отмечено снижение скорости его спада, что может говорить о замедлении работы Са-АТФазы саркоплазматического ретикула, обеспечивающего секвестрацию  $Ca^{2+}$  из цитоплазмы и расслабление кардиомиоцитов [18].

В ходе старения показаны значительные изменения параметров электрической активности кардиомиоцитов. В большинстве исследований не обнаружено влияния возраста на параметры потенциала покоя или амплитуду потенциала действия клеток рабочего миокарда животных [28]. Однако отмечено увеличение длительности потенциала действия на уровнях 50 и 90% реполяризации [29, 30]. Причиной увеличения длительности потенциала действия может быть замедление кинетики L-кальциевых каналов [29]. Следует отметить, что увеличение длительности потенциала действия за счет замедления кальциевого тока обнаружено только в миокарде старых самцов, в кардиомиоцитах самок такого эффекта не выявлено [31, 32]. Другой причиной увеличения длительности потенциала действия в миокарде старых животных могут быть изменения реполяризации, связанные с активацией

калиевых токов. Однако убедительных данных об изменении калиевых токов в ходе старения не получено. Также нет достаточно достоверной информации об изменении эффективности работы Na–Са обменного механизма, способного влиять на длительность потенциала действия [33].

Еще одним важным компонентом эффективности электро-механического сопряжения в миокарде является работа Са-АТФазы саркоплазматического ретикула. В настоящее время можно считать доказанным факт замедления работы Са-АТФазы с возрастом [34–36], при этом вклад Na–Са-обмена в расслабление кардиомиоцитов не меняется [33]. Не обнаружено также значительного изменения роли саркоплазматического ретикула в освобождении  $Ca^{2+}$  внутрь цитоплазмы при активации сокращений [34].

Резюмируя, можно утверждать, что с возрастом в кардиомиоцитах происходят существенные изменения на всех уровнях регуляции сократительной функции клеток миокарда, уменьшающие его контрактильный резерв и влияющие на насосные характеристики сердца.

### Механизмы старения сердца

Как было доказано, молодые кардиомиоциты способны к митозу. В отличие от них старые кардиомиоциты утрачивают эту способность и на определенном этапе развития оказываются в состоянии полной дифференцировки, что выражается в активации генов p16/INK4A и p53 [7]. При этом старые кардиомиоциты демонстрируют двукратное уменьшение длины теломеров хромосом [15, 37]. Помимо механизмов адаптации, участвующих в возрастных изменениях контрактильных свойств целого сердца и его отделов, существенные изменения наблюдаются на уровне отдельных клеток. Отмечено замедление процессов активации сокращения и расслабления старых кардиомиоцитов, возникающее в результате возрастных изменений экспрессии определенных генов [25]. Анализ экспрессии этих генов показал существенные изменения генов, связанных с ответом органа на тепловой шок, сигнальных процессов, регулирующих работу митохондрий, организацию цитоскелета и процесса роста клеток [38, 39].

Показано, что в старых кардиомиоцитах наблюдаются: снижение способности противостоять стрессу через уменьшение синтеза белков теплового шока (HSP70) и антиоксидантных ферментов (гемоксигеназы-1); уменьшение респираторной функции митохондрий (снижение экспрессии цитохром С оксидазы); увеличение жесткости и уменьшение диастолических свойств кардиомиоцитов; снижение активности Са-АТФазы миозина; увеличение синтеза белков цитоскелета; переход на синтез медленных изоформ миозина ( $V_1$ ) и изменение соотношения между быстрыми  $V_3$  и медленными  $V_1$  изоформами в составе саркомеров [38, 39]. При исследовании

состава нуклеиновых кислот и белков клеточного ядра выявлено, что не только цитоскелет, но и структура ядра (крайне важные для регуляции экспрессии генов и стабильности генома) подвергаются изменениям в процессе старения [38].

Также установлено снижение синтеза коннексина-43 — белка, имеющего критическое значение для функционирования нексусов [40, 41]. В частности, показано снижение с возрастом синтеза коннексина-43 в клетках синоатриального узла и миоцитах рабочего миокарда желудочков морских свинок, что сопровождалось уменьшением скорости проведения возбуждения по препаратам миокарда [40, 41]. В миокарде старых крыс зарегистрировано уменьшение синтеза ингибиторов апоптоза [42]. Комплексный анализ синтеза сигнальных белков, блокирующих и стимулирующих процессы апоптоза, показал сдвиг этих процессов в сторону их стимуляции [43]. Это подтверждается результатами анализа содержания металлотиионов, ингибирующих оксидантную активность многих соединений, вызывающих клеточную смерть; при этом количество металлотиионов в сердцах старых крыс снижалось [43, 44].

Дополнительно продемонстрировано уменьшение текучести и эластичности плазматических мембран сердечных клеток, что выражалось в ухудшении пассивных реологических свойств миокарда [45]. Кроме того, в ухудшение механических свойств миокарда старых животных вносит вклад процесс отложения в межклеточном пространстве гранул липофусцина, которые рассматриваются как некий «клеточный мусор», являющийся результатом незавершенного процесса фагоцитоза. Наличие гранул липофусцина служат своего рода маркером старения миокарда [46]. В старых кардиомиоцитах показаны изменения чувствительности  $\alpha$ -адренорецепторов и чувствительности рецепторов к ангиотензину [47]. Таким образом, морфологические и функциональные различия молодых и старых кардиомиоцитов достаточно значительны.

Рассмотрение механизмов старения кардиомиоцитов позволяет сделать общий вывод о существовании двух групп относительно независимых причин старения, которые можно условно назвать «внутренними» и «внешними». В свою очередь, внешние факторы или факторы окружающей среды способны воздействовать на внутренние факторы, такие как гены, и влиять на траекторию общего процесса старения.

Интенсивные исследования последних десятилетий позволили идентифицировать дополнительные факторы, способствующие программированию заболеваний, которые включают изменение питания в перинатальный период, воздействие на плод глюкокортикоидов и гипоксии [48, 49]. Показано, что вероятность развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается не только на фоне малой массы тела при рождении, но и при большой

(более 5 000) массе тела [50]. Таким образом, зависимость заболеваемости от массы тела при рождении не линейная, а U-образная [50].

### Роль оксидативного стресса как эпигенетического фактора

Внутриутробное развитие эмбриона происходит в условиях относительной гипоксии. Поэтому мощность антиоксидантных систем защиты эмбриона весьма низка [51]. По мере развития плаценты доставка кислорода к плоду возрастает и одновременно увеличивается продукция активных соединений кислорода. Предполагается, что этот нормальный оксидативный стресс работает как эпигенетический фактор, способствующий клеточной дифференциации [51, 52]. Выполняя роль сигнальных молекул, активные соединения кислорода индуцируют экспрессию некоторых клеточных генов (*HIF1A*, *CREB1*, *NFKB1*), участвующих в изменении чувствительности клетки к вариациям концентрации кислорода, дифференциации и пролиферации клеток [52, 53]. По мере роста плода потоки кислорода и питательных веществ от матери через плаценту увеличиваются. Оба эти потока важны, что было доказано в экспериментах с инкубацией куриных яиц в условиях гипоксии [54].

Гипоксия плода является одним из частых акушерских осложнений, сопровождающих такие состояния, как преэклампсия, плацентарная недостаточность, проживание беременных в условиях высокогорья [55, 56]. Показано, что хроническая внутриутробная гипоксия ведет к рождению детей с увеличенным риском развития артериальной гипертензии и метаболических нарушений в последующей жизни [57]. Кроме того, гипоксия сопровождается увеличением риска формирования патологии мозга [58, 59], сердца [60], печени [45] и почек [61].

Таким образом, вероятно, внутриутробная гипоксия связана с развитием в последующей жизни мультиорганной патологии через механизм перинатального программирования [48].

Оксидативный стресс наступает, когда продукция активных радикалов превышает защитные возможности антиоксидантной системы. Основные оксидантные агенты представлены супероксид-анионом  $O_2^-$ , гидроксильным радикалом  $OH^+$ , перекисью водорода  $H_2O_2$ , а также соединениями, возникающими в результате взаимодействия с другими активными молекулами, такими как оксид азота  $NO$  и пероксинитрин [62]. Супероксидные анионы возникают в результате работы НАДФ-оксидаз, ассоциированных с плазмалеммой и митохондриями, в результате работы ксантиноксидазы и окисления жиров [62]. В условиях гипоксии митохондрии служат основными производителями супероксид-аниона [62]. Целями, которые поражают эти анионы, являются фосфолипиды мембран, белки и нуклеиновые кислоты [63]. Мембраны клеточных органелл (митохондрий)

и цитоплазмы особенно подвержены повреждению оксидативным стрессом [64]. В свою очередь, повреждение митохондрий вызывает еще больший оксидативный стресс.

Активные соединения кислорода могут непосредственно реагировать с ДНК, вызывая генетические и эпигенетические эффекты. Показано, что активные соединения кислорода влияют на процессы метилирования генов [64, 65]. Метилирование ДНК – один из наиболее мощных механизмов геновой супрессии мРНК транскрипции и синтеза белка [64]. Помимо влияния на метилирование активные соединения кислорода могут непосредственно повреждать ДНК.

Доказано, что внутриутробное программирование связано с некоторыми механизмами внутриклеточного оксидативного стресса [66]. У детей 8–13 лет, рожденных с низкой массой, продемонстрирован повышенный уровень окисления липидов и более высокие цифры артериального давления по сравнению с детьми, рожденными с нормальной массой тела [67, 68]. При этом у детей с низкой массой при рождении уровень антиоксидантных соединений (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы) в крови выше. Это свидетельствует о том, что их организм подвергается существенному оксидативному стрессу [68]. Уровень перекисидации липидов повышен в плаценте женщин с преэклампсией, а также в крови женщин, у плодов которых имелся синдром задержки развития [69, 70].

Это было подтверждено в экспериментах на крысах, получавших корм с низким содержанием белка; их потомство имело артериальную гипертонию [71]. Добавление в пищу таким крысам антиоксидантов (N-ацетилцистеина) предотвращало развитие гипертонии у потомства [71]. Напротив, добавление в корм беременным крысам кортикостероидов (дексаметазона) увеличивало продукцию активных соединений кислорода [72]. Даже постнатальное вве-

дение 1–6-дневным крысятам дексаметазона увеличивает содержание в их крови продуктов перекисидации и потенцирует реакцию вазоконстрикции на растворы хлорида калия и тромбоксан. Эта реакция предотвращается введением в рацион крысят витаминов С и Е, что подтверждает активацию оксидативного стресса в ответ на введение дексаметазона [73].

В экспериментах показано, что содержание новорожденных крысят в условиях повышенной концентрации в атмосфере кислорода вызывает увеличение продукции его активных соединений и программирует у них гипертензию в последующей жизни [74]. Пренатальная гипоксия, которая также увеличивает продукцию перекисных агентов, вызывает уменьшение у 4-месячных крыс реакции расслабления мезентериальных сосудов в ответ на действие оксида азота и агентов (метахолина), которые через эндотелий-зависимые механизмы потенцируют реакции расслабления [75]. Интересно, что такой сниженный ответ на оксид азота у нормальных крыс наблюдается только в пожилом возрасте (18 мес), что подтверждает предположения о том, что оксидативный стресс ускоряет процессы старения.

## Заключение

Изложенные в обзоре результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что неблагоприятные условия внутриутробного и постнатального развития могут программировать сердечно-сосудистые заболевания в последующей жизни через эпигенетическое влияние гипоксии и оксидативного стресса. Одновременно эти же механизмы участвуют в старении сердца и его клеток. Таким образом, можно предположить, что гипоксия и ухудшение питания в перинатальном периоде развития могут ускорять процессы старения организма, что проявляется, в частности, в более раннем дебюте сердечно-сосудистых заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Barker D.J.P.* Rise and fall of Western diseases. *Nature* 1989; (338): 371–372.
2. *Barker D.J.P., Osmond C.* Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 327: 8496: i 1077–1081.
3. *Ковтун О.П., Цыбьян П.Б.* Перинатальное программирование артериальной гипертонии у ребенка. *Вестн РАМН* 2013; (6): 34–38. [Ковтун О.П., Тсывян П.В. Perinatal programming of arterial hypertension in child. *Vestnik RAMN* 2013; (6): 34–38. (in Russ)]
4. *Roseboom T.J., van der Meulen J., Ravelli A.C.J.* Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol Cell Endocrinol* 2001; (185): 93–98.
5. *Lillycrop K.A., Phillips E.S., Jackson A.A.* Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr* 2005; (135): 1382–1386.
6. *Lakatta E.G.* Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation: New Frontiers* 2003; (107): 490–497.
7. *Bernhard D., Laufer G.* The aging cardiomyocyte. *Gerontology* 2008; (54): 24–31.
8. *Lakatta E.G.* Why cardiovascular function may decline with age. *Geriatrics* 1987; (42): 84–87.
9. *Fleg J.L., O'Connor F., Gerstenblith G., Becker L.C., Clulow J., Schulman S.P., Lakatta E.G.* Impact of age on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women. *J Appl Physiol* 1995; (78): 890–900.
10. *Anversa P., Leri A., Kajstura J.* Cardiac regeneration. *J Am Coll Cardiol* 2006; (47): 1769–1776.
11. *Chimenti C., Kajstura J., Torella D., Urbanek K., Heinaniak H., Colussi C. et al.* Senescence and death of primitive cells and myocytes lead to premature cardiac aging and heart failure. *Circ Res* 2003; (93): 604–613. DOI: 10.1161/01.RES.0000093985.76901.AF

12. *Chen X., Wilson R.M., Kubo H.* Adolescent feline heart contains a population of small, proliferative ventricular myocytes with immature physiological properties. *Circ Res* 2007; 100: 536–544.
13. *Hacker T.A., McKiernan S.H., Douglas P.S.* Age-related changes in cardiac structure and function in Fischer 344 x Brown Norway hybrid rats. *Am J Physiol* 2006; 290: H304–H311.
14. *Anversa P., Palackal T., Sonnenblick E.H., Olivetti G., Meggs L.G., Capasso J.M.* Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart. *Circ Res* 1990; (67): 871–885.
15. *Urbanek K., Quaini F., Tasca G.* Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; (100): 10440–10445.
16. *Turturro A., Witt W.W., Lewis S., Hass B.S., Lipman R.D., Hart R.W.* Growth curves and survival characteristics of the animals used in the biomarkers of aging program. *J Gerontol* 1999; 54: B492–501.
17. *Lindsey M.L., Coshorn D.K., Squiers C.E.* Age-dependent changes in myocardial matrix metalloproteinase/tissue inhibitor. *Cardiovasc Res* 2005; 66: (2): 410–419.
18. *Ceylan-Isik A.F., Dong M., Zhang Y., Dong F., Turdi S., Nair S., Yanagisawa M., Ren J.* Cardiomyocyte specific deletion of endothelin receptor A rescues aging-associated cardiac hypertrophy and contractile dysfunction: role of autophagy. *Basic Res Cardiol* 2013;108: 335–338. DOI: 10.1007/s00395-013-0335-3.
19. *Tang T., Hammond H.K., Firth A., Yang Y., Gao M.H., Yuan J.X., Lai N.C.* Adenylyl cyclase 6 improves calcium uptake and left ventricular function in aged hearts. *J Am Coll Cardiol* 2011; (57): 1846–1855. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.052.
20. *Jiang M.T., Moffat M.P., Narayanan N.* Age-related alterations in the phosphorylation of sarcoplasmic reticulum and myofibrillar proteins and diminished contractile response to isoproterenol in intact rat ventricle. *Circ Res* 1993; (72): 102–111.
21. *Lim C.C., Liao R., Varma N.* Impaired lusitropy-frequency in the aging mouse: role of Ca<sup>2+</sup>-handling proteins and effects of isoproterenol. *Am J Physiol* 1999; 277: H2083–2090.
22. *Wahr P.A., Michele D.E., Metzger J.M.* Effects of aging on single cardiac myocyte function in Fischer 344 x Brown Norway rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H559–565.
23. *Buttrick P., Malhotra A., Factor S.* Effect of aging and hypertension on myosin biochemistry and gene expression in the rat heart. *Circ Res* 1991; (68): 645–652.
24. *Sakai M., Danziger R.S., Xiao R.P., Spurgeon H.A., Lakatta E.G.* Contractile response of individual cardiac myocytes to norepinephrine declines with senescence. *Am J Physiol* 1992; 262: H184–189.
25. *Campbell S.G., Haynes P., Kelsey-Snappe W.* Altered ventricular torsion and transmural patterns of myocyte relaxation precede heart failure in aging F344 rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305: H676–686.
26. *Zhu X., Altschaf B.A., Hajjar R.J., Valdivia H.H., Schmidt U.* Altered Ca<sup>2+</sup> sparks and gating properties of ryanodine receptors in aging cardiomyocytes. *Cell Calcium* 2005; (37): 583–591. DOI: 10.1016/j.ceca.2005.03.002
27. *Milani-Nejad N., Janssen P.M.* Small and large animal models in cardiac contraction research: advantages and disadvantages. *Pharmacol Ther* 2014; (141): 235–249.
28. *Barbieri M., Varani K., Cerbai E.* Electrophysiological basis for the enhanced cardiac arrhythmogenic effect of isoprenaline in aged spontaneously hypertensive rats. *J Mol Cell Cardiol* 1994; (26): 849–860.
29. *Liu S.J., Wyeth R.P., Melchert R.B.* Aging-associated changes in whole cell K<sup>+</sup> and L-type Ca<sup>2+</sup> currents in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H889–900.
30. *Bao L., Taskin E., Foster M., Ray B., Rosario R., Ananthakrishnan R. et al.* Alterations in ventricular K(ATP) channel properties during aging. *Aging Cell* 2013; (12): 167–176. DOI: 10.1111/accel.12033.
31. *Cooper L.L., Li W., Lu Y., Centracchio J., Terentyeva R., Koren G., Terentyev D.* Redox modification of ryanodine receptors by mitochondria-derived reactive oxygen species contributes to aberrant Ca<sup>2+</sup> handling in ageing rabbit hearts. *J Physiol* 2013; (591): 5895–5911. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.260521.
32. *Zhang G.Q., Wang H., Liu W.T., Dong H., Fong W.F., Tang L.M. et al.* Long-term treatment with a Chinese herbal formula, Sheng-Mai-San, improves cardiac contractile function in aged rats: the role of Ca<sup>2+</sup> homeostasis. *Rejuvenation Res* 2008; (11): 991–1000. DOI: 10.1089/rej.2008.0771.
33. *Dibb K.M., Rueckschloss U., Eisner D.A.* Mechanisms underlying enhanced cardiac excitation contraction coupling observed in the senescent sheep myocardium. *J Mol Cell Cardiol* .2004; (37): 1171–1181.
34. *Assayag P., Charlemagne D, Marty I., de Leiris J., Lompré A.M., Boucher F. et al.* Effects of sustained low-flow ischemia on myocardial function and calcium-regulating proteins in adult and senescent rat hearts. *Cardiovasc Res* 1998; (38): 169–180.
35. *Kaplan P., Jurkovicova D., Babusikova E., Hudecova S., Racay P., Sirova M. et al.* Effect of aging on the expression of intracellular Ca<sup>2+</sup> transport proteins in a rat heart. *Mol Cell Biochem* 2007; 301(1–2): 219–226. DOI: 10.1007/s11010-007-9414-9.
36. *Taffet G.E., Tate C.A.* CaATPase content is lower in cardiac sarcoplasmic reticulum isolated from old rats. *Am J Physiol* 1993; 264: H1609–1614.
37. *Leri A., Franco S., Zacheo A.* Ablation of telomerase and telomere loss leads to cardiac dilatation and heart failure associated with p53 upregulation. *EMBO J* 2003; (22): 131–139.
38. *Bodyak N., Kang P.M., Hiromura M., Suljoadikusumo I., Horikoshi N., Khrapko K., Usheva A.* Gene expression profiling of the aging mouse cardiac myocytes. *Nucl Acids Res* 2002; (30): 3788–3794.
39. *Park S.K., Prolla T.A.* Gene expression profiling studies of aging in cardiac and skeletal muscles. *Cardiovasc Res* 2005; (66): 205–212.
40. *Jones S.A., Lancaster M.K., Boyett M.R.* Ageing-related changes of connexins and conduction within the sinoatrial node. *J Physiol* 2004; (560): 429–437.
41. *Boengler K., Heusch G., Schulz R.* Connexin 43 and ischemic preconditioning: effects of age and disease. *Exp Gerontol* 2006; (41): 485–488.
42. *Abbate A., Scarpa S., Santini D.* Myocardial expression of survivin, an apoptosis inhibitor, in aging and heart failure. An experimental study in the spontaneously hypertensive rat. *Int J Cardiol* 2006; (111): 371–376.
43. *Fang C.X., Doser T.A., Yang X.* Metallothionein antagonizes aging-induced cardiac contractile dysfunction: role of PTP1B, insulin receptor tyrosine phosphorylation and Akt. *Aging Cell* 2006; (5): 177–185.
44. *Tsujita Y., Muraski J., Shiraishi I., Kato T., Kajstura J., Anversa P., Sussman M.A.* Nuclear targeting of Akt antagonizes aspects of cardiomyocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; (103): 11946–11951. DOI: 10.1073/pnas.0510138103.
45. *Lieber S.C., Aubry N., Pain J., Diaz G., Kim S.J., Vatner S.F.* Aging increases stiffness of cardiac myocytes measured by atomic force microscopy nanoindentation. *Am J Physiol* 2004; 287: H645–651. DOI: 10.1152/ajpheart.00564.2003.
46. *Terman A., Brunk U.T.* Autophagy in cardiac myocyte homeostasis, aging, and pathology. *Cardiovasc Res* 2005; (68): 355–365.
47. *Domenighetti A.A., Wang Q., Egger M., Richards S.M., Pedrazzini T., Delbridge L.M.* Angiotensin II-mediated phenotypic cardiomyocyte remodeling leads to age-dependent cardiac dysfunction and failure. *Hypertension* 2005; (46): 426–432. DOI: 10.1161/01.HYP.0000173069.53699.d9.

48. *Nesterenko T.H., Aly H.* Fetal and neonatal programming: evidence and clinical implications. *Journal of Perinatology* 2009; 26: (3): 191–198.
49. *Barnes S.K., Ozanne S.E.* Pathways linking the early environment to long-term health and lifespan. *Progr Biophys Mol Biol* 2011; 106: (1): 323–336.
50. *Curhan G.C., Willett W.C., Rimm E.B.* Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus obesity in US men. *Circulation* 1996; 94: (12): 3246–3250
51. *Hitchler M.J., Domann F.E.* An epigenetic perspective on the free radical theory of development. *Free Radical Biol Med* 2007; 43: (7): 1023–1036.
52. *Schafer F.Q., Buettner G.R.* Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radical Biol Med* 2001; (30): 1191–1212.
53. *Thompson L.V.* Oxidative stress, mitochondria and mtDNA-mutator mice. *Exp Gerontol* 2006; (41): 1220–1222.
54. *Symonds M.E., Stephenson T.* Long-term effects of nutritional programming of the embryo and fetus: mechanisms and critical windows. *Reprod Fertil Devel* 2007; (19): 53–63.
55. *Roberts J.M., Lain K.Y.* Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002; 23: (5): 359–372.
56. *Moore L.G.* Human genetic adaptation to high altitude. *High Altitude Med Biol.* 2001; (2): 257–279.
57. *Niermeyer S., Mollinedo P.A. Huicho L.* Child health and living at high altitude. *Arch Disease Childhood* 2009; 94: (10): 806–811.
58. *Dong Y., Yu Z., Sun Y., Zhou H., Stites J., Newell K., Weiner C.P.* Chronic fetal hypoxia produces selective brain injury associated with altered nitric oxide synthases. *Amer J Obstet Gynecol* 2011; 204: (3): 254e16–254e28. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.11.032.
59. *Gunn A.J., Bennet L.* Fetal hypoxia insults and patterns of brain injury: insights from animal models. *Clin Perinatol* 2009; 36: (3): 579–593.
60. *Dong Y., Thompson L.P.* Differential expression of endothelial nitric oxide synthase in coronary and cardiac tissue in hypoxic fetal guinea pig hearts. *J Soc Gynecol Investig.* 2006; 13: (7): 483–490.
61. *Mao C., Hou J., Ge J., Hu Y., Ding Y., Zhou Y. et al.* Changes of renal AT1/AT2 receptors and structures in ovine fetuses following exposure to long-term hypoxia. *Amer J Nephrol* 2010; 31: (2): 141–150. DOI: 10.1159/000259901.
62. *Shao D., Oka S., Brady C.D., Haendeler J., Eaton P., Sadoshima J.* Redox modification of cell signaling in the cardiovascular system. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 52: (3): 550–558. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.009.
63. *Droge W.* Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; (82): 47–95.
64. *Ziech D., Franco R., Pappa A.* Reactive oxygen species (ROS)–induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis. *Mutation Res* 2011; (711): 167–173.
65. *Cerda S., Weitzman S.A.* Influence of oxygen radical injury on DNA methylation *Mutation Res* 1997; 386: (2): 141–152.
66. *Singhal A., Lucas A.* Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet* 2004; 363; (9421): 1642–1645.
67. *Mohn A., Chiavaroli V., Cerruto M., Blasetti A., Giannini C., Bucciarelli T., Chiarelli F.* Increased oxidative stress in prepubertal children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92; (4): 1372–1378. DOI: 10.1210/jc.2006-1344.
68. *Chiavaroli V., Giannini C., D'Adamo E.* Insulin resistance and oxidative stress in children born small and large for gestational age. *Pediatrics* 2009; 124: (2): 695–702.
69. *Bayhan G., Yu. Kocyigit Y., Atamer A.* Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein(a) and lipid peroxidation in pre-eclampsia. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: (1): 1–6.
70. *Atamer Y., Kocyigit Y., Yokus B.* Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; (119): 60–66.
71. *Cambone G., Comte B., Yzydorczyk C., Ntimbane T., Germain N., Lê N.L. et al.* Antenatal antioxidant prevents adult hypertension, vascular dysfunction, and microvascular rarefaction associated with in utero exposure to a low-protein diet. *Amer J Physiol* 2007; 292; 3: R1236–R1245. DOI: 10.1152/ajpregu.00227.2006.
72. *Roghair R.D., Miller F.J., Scholz T.D.* Endothelial superoxide production is altered in sheep programmed by early gestation dexamethasone exposure. *Neonatology* 2007; (93): 19–27.
73. *Herrera E.A., Verkerk M.M., Derks J.B.* Antioxidant treatment alters peripheral vascular dysfunction induced by postnatal glucocorticoid therapy in rats. *PLoS ONE* 2010; 5: e9250–e9252.
74. *Yzydorczyk C., Comte B., Cambone G., Lavoie J.C., Germain N., Ting Shun Y. et al.* Neonatal oxygen exposure in rats leads to cardiovascular and renal alterations in adulthood. *Hypertension* 2008; 52: (5): 889–895. DOI: 10.1161/hypertensionaha.108.116251.
75. *Morton A., Rueda-Clausen C.F., Davidge S.T.* Mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in male and female, young and aged offspring born growth restricted. *Amer J Physiol* 2010; 298: (4): R930–R938.

Поступила 19.03.16

Received on 2016.03.19

*Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить*

*The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported*

## Спорт и внезапная смерть у детей

Л.М. Макаров<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России;<sup>2</sup>Центральная детская клиническая больница ФМБА России, Москва

## Sport and sudden death in children

L.M. Makarov<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Center for Syncope and Cardiac Arrhythmias in Children and Adolescents, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow;<sup>2</sup>Central Children's Clinical Hospital, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

Освещены данные о современных взглядах на распространенность, причины, обстоятельства, меры профилактики внезапной сердечной смерти у детей и подростков при занятиях спортом. Отмечена трудность определения эпидемиологии указанного нарушения, так как данные преимущественно базируются на сведениях средств массовой информации. Частота внезапной сердечной смерти составляет примерно 1: 100 000 юных спортсменов, более чем в 90% случаев страдают мальчики. Виды спорта, при занятии которыми чаще происходит внезапная сердечная смерть, – футбол (как американский, так и европейский), баскетбол, хоккей. Отдельно рассматривается внезапная сердечная смерть вследствие commotio cordis – развитие жизнеугрожающих аритмий сердца при ударе тупым предметом в область сердца в уязвимую фазу сердечного цикла. У внезапно погибших во время занятия спортом детей чаще всего выявляют гипертрофическую кардиомиопатию, миокардит, но более чем в 50% случаев на вскрытии не обнаруживают изменений, что указывает на первично аритмогенную смерть. В основе профилактики лежит раннее выявление заболеваний с риском внезапной смерти во время занятий спортом, регулярное обследование, знание особенностей ЭКГ у спортсменов, приемов оказания первой помощи, в том числе использования автоматических наружных дефибрилляторов.

**Ключевые слова:** дети, спортсмены, внезапная сердечная смерть, эпидемиология, этиология, профилактика, автоматические наружные дефибрилляторы.

**Для цитирования:** Макаров Л.М. Спорт и внезапная смерть у детей. Рос вестн перинатологии и педиатрии 2017; 62:(1): 40–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-40-46

The article presents data on contemporary views of the prevalence, causes, circumstances of sudden cardiac death, and its prevention measures in children and adolescents during sports activity. It notes a difficulty in defining the epidemiology of the above condition because the data are primarily based upon mass media news coverage. The incidence of sudden cardiac death is approximately 1 per 100,000 young athletes; more than 90% boys die. The sports, during which sudden cardiac death often occurs, include (both American and European) football, basketball, and hockey. Sudden cardiac death due to commotio cordis (life-threatening cardiac arrhythmias resulting from a blow with a blunt instrument to the area of the heart during the vulnerable phase of the cardiac cycle) is considered separately. Children who die suddenly during sports are frequently detected to have hypertrophic cardiomyopathy or myocarditis; but no changes are found in more than 50% of cases at autopsy, which is suggestive of primary arrhythmogenic death. The basis for prevention is the early detection of diseases that can cause sudden death during sports, regular examination, knowledge of ECG characteristics in athletes, and first aid techniques, including the use of automated external defibrillators.

**Key words:** children, athletes, sudden cardiac death, epidemiology, etiology, prevention, automated external defibrillators.

**For citation:** Makarov L.M. Sport and sudden death in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(1): 40–46 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-40-46

Понятие «внезапная сердечная смерть» определяется обычно как внезапная неожиданная смерть вследствие сердечных причин, выявленных прижизненно или на вскрытии, или внезапная смерть при структурно нормальном сердце по данным вскрытия (в отсутствие других выявленных причин для смерти – соматические заболевания, отравление, криминальные причины и т.д.) [1]. Внезапная смерть во время физической активности может быть непосредственно связана или не связана со спортивной деятельностью [1, 2]. В европейском руководстве

по предупреждению внезапной сердечной смерти (2015 г.) спортсмены выделены в отдельную группу с особым риском внезапной смерти [2].

По данным Национальной коллегии атлетических ассоциаций США, в структуре внезапной смерти молодых спортсменов лидируют травматические причины (51%), но среди соматических заболеваний, несомненно, ведущее место принадлежит внезапной сердечной смерти. Таким образом, внезапная сердечная смерть у спортсменов составляет 16% всех случаев внезапной сердечной смерти, остальные причины (как медицинские, так и немедицинские) – не более 10% [3]. Американский Регистр внезапной смерти молодых спортсменов (Sudden Death in Young Athletes Registry), созданный В.Марон в 1980 г., который начал формироваться по сообщениям средств массовой информации (СМИ), с 1980 по 2006 г., зарегистрировал

© Макаров Л.М., 2017

Адрес для корреспонденции: Макаров Леонид Михайлович – д.м.н., проф., рук. Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России

leonidmakarov@yahoo.com

115409 Москва, ул. Москворечье, д. 20

1866 внезапных смертей и случаев остановки сердца (85) во время занятий 38 видами спорта. Частота случаев внезапной сердечной смерти достоверно увеличивалась ежегодно на 6%. В целом за период с 1994 до 2006 г. отмечено 1290 (69%) случаев, в то время как с 1980 до 1993 г. — только 576 (31%) [4]. У старшеклассников, занимающихся спортом, определена ежегодная частота внезапной сердечной смерти от 1 на 100 000 до 1 на 300 000, у учащихся колледжей — от 1 на 65 000 до 1 на 69 000. У спортсменов высокого уровня, по тем же данным, частота внезапной сердечной смерти составляет 0,35 на 100 000 спортсменов. По данным S. Van Camp и соавт. [5], у занимающихся спортом детей и подростков в США частота внезапной сердечной смерти была определена как 7,47 и 1,33 на 1 000 000 соответственно юношей и девушек, 0,66 на 100 000 мальчиков в школах и 1,45 на 100 000 юношей в колледжах, а у девочек и девушек — 0,12 на 100 000 в школах и 0,28 на 100 000 в колледжах соответственно. В исследовании F. Quigley [6] частота внезапной сердечной смерти в спорте составила 1 на 600 000, в исследовании A. Tabib и соавт. — 0,26 на 100 000 в год [7]; в исследовании M. Ragosta и соавт. — 0,36 на 100 000 в год у лиц до 30 лет и 4,46 и 0,05 на 100 000 в год у мужчин и женщин старше 30 лет соответственно [8].

В США у молодых спортсменов в активном соревновательном спорте чаще всего случаи внезапной сердечной смерти регистрировались у лиц, занимающихся американским футболом и баскетболом (30 и 22% соответственно), по 6% случаев приходилось на европейский футбол, бейсбол, от 5 до 1% случаев — на такие виды спорта, как борьба, бокс, плавание, хоккей, марафон, и менее 1% — на регби, триатлон, боевые искусства, теннис, волейбол, гимнастику, фигурное катание, гольф и др. [3]. По данным Американской академии педиатрии [9], внезапная смерть, не связанная с commotio cordis (см. ниже), отмечалась у детей и подростков чаще всего в хоккее, американском футболе, баскетболе. В Испании наиболее часто внезапная сердечная смерть регистрировалась у велосипедистов (34,4%), футболистов (21,3% в общей группе и 33,3% у спортсменов моложе 35 лет) и гимнастов (8%). Реже смерть наступала во время баскетбола, гребли, марафона, пробежек трусцой, альпинизма [10]. В Италии наибольшее число случаев (40%) было зарегистрировано при занятиях футболом, в 9% случаев — плаванием и регби, в 7% — при велогонках, беге и волейболе и в 3% случаев — при занятиях дзюдо, теннисом, гимнастикой [11]. Во Франции у лиц, занимающихся спортом [12], во всех возрастных группах внезапная смерть регистрировалась чаще у велосипедистов и футболистов; очевидно, отдельно, как неспортсменов, следует рассматривать лиц, занимающихся оздоровительными пробежками, у них также была продемонстрирована высокая частота смерти — вторая после велосипедистов.

Понятно, что данные рейтинги опасных видов спорта сформированы на основании определенной региональной и временной выборки опубликованных случаев внезапной сердечной смерти в спорте и не отражают в полной мере всех видов спорта, при которых регистрировалась внезапная смерть.

В последнем (на момент написания статьи — ноябрь 2016 г.) крупном исследовании по обсуждаемой проблеме [1], которое охватило 36% всех юных спортсменов (14–18 лет) в высших школах США, было зарегистрировано 35 случаев остановки сердца и 69 внезапных сердечных смертей (всего 104 случая). Уровень внезапной сердечной смерти в год был определен как 1:101 082, остановки сердца — как 1:67 064. Из них 88% (92) событий произошли у юношей — 1:44 832 (у девушек 1:237 510). Наибольшая ежегодная частота внезапной сердечной смерти и остановки сердца была отмечена в мужских видах спорта (по нисходящей): баскетболе (1:37 087), американском футболе (1:86 494), плавании (1:98 674), бейсболе (1:98 868), борьбе (1:124 550) и европейском футболе (1:138 927). Среди женских дисциплин лидировало плавание 1:181 507 случаев в год. Около 40% эпизодов произошло во время занятия спортом вне дома.

Отчеты об аутопсии были получены в 73% случаев. Наиболее распространенными патоморфологическими диагнозами были: идиопатическая желудочковая гипертрофия, возможно кардиомиопатия — 26%, необъяснимая внезапная смерть (Sudden Unexplained Death, SUD) — 18%, гипертрофическая кардиомиопатия — 14% и миокардит — 14%, contusion cordis или commotio cordis (см. ниже) — 4%. Авторы учитывают, что большинство сведений было получено из сообщений СМИ и результаты не всегда можно считать достоверными.

Особую группу составляют случаи внезапной сердечной смерти при тупых ударах в область сердца, выделенные в практике отечественной судебной медицины как смерть от рефлекторной остановки сердца [13], в западной — как ушиб (contusion cordis) или сотрясение (commotio cordis) сердца [14–17]. Попадание в уязвимую фазу сердечного цикла (начало зубца T на ЭКГ) такой удар запускает фатальные аритмии — фибрилляцию или сразу асистолию желудочков. Этот уязвимый период составляет при обычном ритме сердца (60–80 ударов в минуту) примерно 2–3% всего времени, но при повышении частоты ритма до 120 в минуту и более — до 20%. Поэтому спортсмены во время нагрузки, а также дети с исходно более высокой частотой сердечных сокращений более уязвимы к данному грозному осложнению. Среди видов спорта по частоте внезапной смерти при commotio cordis у молодых американских спортсменов лидирует лакросс (вариант индейской традиционной командной игры с плотным небольшим мячом, который бросают в маленьких корзинках, укрепленных на длинной палке), затем

хоккей и баскетбол [10]. Описаны случаи внезапной смерти от удара в область сердца кулаком при единоборствах, попадании шайбы, даже снежком в область сердца, падении грудью или спиной с турника и других обстоятельствах. *Commotio cordis* является причиной внезапной смерти у юных спортсменов: от 2% [11] до 20% случаев [3, 14].

Анализируя обстоятельства внезапной сердечной смерти у спортсменов по отношению к неспортсменам 12 – 35 лет, отмечено, что у спортсменов в 89% случаях это событие возникает во время занятий спортом или сразу после, в то время как у неспортсменов в 91% случаев оно не связано с какими-либо нагрузками [17]. В ряде случаев было возможным получить данные медицинского анамнеза погибших, о наличии тех или иных заболеваний и возможных симптомов, предшествующих фатальному эпизоду. R. Northcote и соавт. [18] провели анализ продромальных симптомов у 60 внезапно погибших игроков в сквош. Внезапно погибшие спортсмены жаловались (по мере убывания частоты встречаемости симптомов) на боли в груди, нарастающее утомление, неспецифические гастроэнтерологические расстройства, «жжение» в области сердца, чувство нехватки воздуха, боль в ушах или шее, неясные недомогания, простудные заболевания верхних дыхательных путей, головокружение и/или сердцебиение, сильную головную боль. У 5 (8,3%) погибших не отмечено каких-либо значимых симптомов перед смертью. Продромальные симптомы у внезапно погибших спортсменов отмечались чаще, чем у внезапно погибших неспортсменов того же возраста (32% против 23%) [19]. Это свидетельствует о том, что даже к незначительным жалобам на самочувствие у регулярно тренирующихся молодых спортсменов необходимо относиться серьезно как врачам, тренерам, учителям физкультуры, так и самим спортсменам. Указанные малоспецифические симптомы могут быть дебютом жизнеугрожающих событий. И наоборот, считающиеся несомненно жизнеугрожающими состояниями у спортсменов (например, синкопе) не всегда ассоциируются с риском внезапной смерти, хотя этот риск необходимо исключать в первую очередь. Так, в исследовании F. Golivicchi и соавт. [20] среди 474 юных атлетов с синкопе только у двух (0,4%) были выявлены заболевания сердца с высоким риском внезапной смерти, которые потребовали отстранения от спорта: гипертрофическая кардиомиопатия в одном случае и аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка в другом. В нашем исследовании [21] ни у кого из 34 спортсменов 14–16 лет уровня высшего спортивного мастерства (члены юношеских сборных страны), имеющих в анамнезе синкопе, не было выявлено заболеваний с риском внезапной смерти и требующих отвода от спортивной деятельности.

Выяснение этиологических причин внезапной сердечной смерти у спортсменов – одна из ключе-

вых проблем для выработки научно обоснованных методов предупреждения внезапной смерти, отбора лиц для занятий спортом, первичной и вторичной профилактики фатальных событий в спорте. С развитием новых технологий в диагностике, увеличением количества исследований, мнение об этиологии причин внезапной сердечной смерти существенно менялось. В 80-х годах XX века среди всех случаев внезапной сердечной смерти молодежи спортсменов в США гипертрофическая кардиомиопатия была выявлена в 251 (36%) случае, реже (по степени убывания) отмечались аномалии коронарных сосудов, пограничная гипертрофия левого желудочка, интерпретируемая как возможная гипертрофическая кардиомиопатия (нельзя исключить, что это была рабочая гипертрофия миокарда спортсменов, являющаяся составной частью физиологического «спортивного сердца»), миокардиты, аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, ионные каналопатии (синдром удлинённого или короткого интервала Q–T, синдром Бругада, идиопатическая фибрилляция желудочков, катехоламинергические желудочковые тахикардии) – заболевания, которые можно определить только по результатам прижизненных обследований. Такая патология, как пролапс митрального клапана, разрыв аорты, аортальный стеноз, дилатационная кардиомиопатия, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, редкие неспецифические поражения миокарда (саркоидоз) и другие причины, регистрировались в 1–2% случаев каждая [4].

В упомянутом выше исследовании E. Marijon и соавт. (2011) [12] во Франции, охватывающем случаи внезапной сердечной смерти у спортсменов и лиц моложе 35 лет, регулярно занимающихся физической активностью, доля гипертрофической кардиомиопатии составила 10%, а 36% пришлось на так называемую необъяснимую смерть. По данным Национальной коллегии атлетических ассоциаций США, опубликованным в 2014 г. [3], в структуре внезапной смерти необъяснимая внезапная смерть составила 31%, доказанная гипертрофическая кардиомиопатия – 3%, возможная гипертрофическая кардиомиопатия – 11%. В отчете 2016 г. Британского регистра внезапной сердечной смерти в спорте (2016) [22] во всех возрастах необъяснимая внезапная смерть составила 42%, а гипертрофическая кардиомиопатия – 6%. При этом отмечено изменение возрастной динамики причин смерти. В группе старше 35 лет необъяснимая смерть составила 28%, столько же пришлось на идиопатическую гипертрофию левого желудочка с фиброзом, в возрасте 18–35 лет доля указанных состояний была 44 и 14% соответственно. В самой молодой группе – менее 18 лет частота необъяснимой смерти была максимальной (56%), а частота идиопатической гипертрофии левого желудочка с фиброзом снизилась до 10%. Частота доказанной на вскрытии гипертрофической кардиомиопатии

и миокардитов практически не менялась с возрастом — 6 — 8 и 1–2% соответственно. Частота выявления аритмогенной дисплазии/кардиомиопатии правого желудочка умеренно увеличивалась с возрастом: 6% у спортсменов до 18 лет, 14% — в 18–35 лет и 18% — у атлетов старше 35 лет.

Очевидно, что основной группой риска внезапной сердечной смерти у спортсменов являются больные с жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца и измененным миокардом. При этом при одних и тех же заболеваниях сердца риск внезапной смерти у спортсменов значительно выше, чем у неспортсменов в популяции — при аритмогенной дисплазии/кардиомиопатии правого желудочка более чем в 5 раз, при заболеваниях коронарных артерий — в 2,6 раза, при миокардите — в 1,5 раза, при заболеваниях проводящей системы сердца — более чем в 2 раза [4].

Профилактика внезапной сердечной смерти у спортсменов в разных странах имеет национальные особенности. В США группа экспертов American Heart Association (АНА) на этапе начального скрининга спортсменов [23] предлагает оценивать данные анамнеза и физикального обследования с измерением артериального давления, без снятия ЭКГ. В Италии ЭКГ входит в список прескринингового обследования и самой частой причиной отвода от спорта явились аритмии сердца и артериальная гипертензия [24]. В период с 1979 по 1999 г. было проведено проспективное когортное исследование, в котором участвовали молодые спортсмены, занятые в соревновательных видах спорта. Самой частой причиной внезапной сердечной смерти была аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка (24%), после чего следовали ишемическая болезнь сердца атеросклеротического генеза (20%), anomальное отхождение коронарных артерий (14%) и пролапс митрального клапана (12%) [24]. В Италии использование подобного скрининга, включая ЭКГ, за 25-летний период показало, что частота внезапной сердечной смерти у молодых спортсменов 12–35 лет, вовлеченных в соревновательный спорт, снизилась с 3,6 на 100 000 в год (1 смерть на 27 777 спортсменов) в 1979 — 1981 г. до 0,4 на 100 000 в год (1 смерть на 250 000 спортсменов) в 2003 — 2004 г.

Некоторые американские исследования также свидетельствуют о пользе включения ЭКГ в обследование спортсменов на ранних этапах. В штате Невада (США) был проведен анализ ЭКГ у 5615 юных спортсменов, выявивший, что чувствительность этого метода в идентификации серьезной кардиоваскулярной патологии составила 70% по сравнению с 3% при использовании только данных анамнеза и физикального осмотра [25]. Специфичность ЭКГ составила 97,4%, но только 0,4% (22 из 5615) детей были отведены от спортивных соревнований. Расчетная «стоимость» одной спасенной жизни в случае учета только клинико-анамнестических критериев составила

84 тыс. долл. США, в то время как при присоединении ЭКГ она уменьшилась почти в 2 раза (44 тыс. долл. США).

В японском исследовании Y. Tanaka и соавт. [26] с оценкой результатов ЭКГ-скрининга 68 503 школьников частота внезапной сердечной смерти у подростков, вовлеченных в соревновательный спорт, составила в среднем 1,32 на 100 000 занимающихся в год. При этом 3 случая смерти случились у детей без предшествующих синкопе и указаний на внезапную сердечную смерть в семейной истории. У одного 14-летнего подростка на этапах прескрининга была выявлена гипертрофическая кардиомиопатия, он был отведен от спорта, но умер внезапно во время пробежки трусцой. В двух других случаях (юноши 13 и 16 лет) внезапная смерть наступила во время игры в гандбол и баскетбол; оба юноши имели нормальные показатели ЭКГ, на аутопсии отсутствовали патологические изменения. Расчетная «стоимость» одной спасенной жизни при использовании ЭКГ-скрининга в данном исследовании составила 8800 долл. США [26].

В Центре синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков (ЦСССА) ФМБА России на базе ЦДКБ ФМБА России на основании анализа зарубежного, отечественного и собственного опыта разработан алгоритм скринингового кардиологического обследования юных спортсменов, включающий анкету-опросник и первичное инструментальное обследование [27–29]. Анкета — опросник содержит:

- паспортные данные;
- спортивный стаж;
- интенсивность тренировок (количество часов в неделю);
- массо-ростовые показатели с последующей оценкой площади поверхности тела;
- субъективную оценку физической формы по пятибалльной шкале (также разработанной в ЦСССА);
- жалобы на момент осмотра с уточнением характера и связи с физической нагрузкой;
- показатели максимального артериального давления в анамнезе;
- уточнение семейного анамнеза с акцентом на наличие случаев внезапной смерти в семье в молодом возрасте и случаев заболеваний сердца с риском внезапной сердечной смерти;
- клинический осмотр, включающий выявление признаков соединительно-тканной дисплазии (повышенную растяжимость кожи, гипермобильность суставов, келоидные рубцы, деформацию грудной клетки и т.п.), определение границ сердца перкуторным методом, аускультацию сердца, наличие симметричной пульсации на бедренных артериях;
- измерение артериального давления методом Короткова в положении сидя после 5-минутного отдыха.

Инструментальное обследование включает 12-канальную ЭКГ покоя, стресс-тест (велоэргометрию или тредмил), эхокардиографию [28]. Несмотря на достаточно большой объем выполняемых исследований, анализов и осмотров различными специалистами (в условиях предсоревновательного углубленного медицинского обследования сборных команд страны все исследования надо выполнить в один день), нам представляется, что в спорте высших достижений у так называемых элитных атлетов (в нашем случае это дети от 14–18 лет) в обследовании целесообразно включать холтеровское мониторирование, эффективность которого как скринингового нами была доказана и обсуждена с мировыми экспертами [29]. Желательно использовать холтеровские системы экспертного класса с наличием дополнительных опций электрической нестабильности миокарда – микровольтной альтернации  $T$  зубца, частотной адаптации интервала  $Q-T$ , турбулентности ритма сердца при наличии желудочковой экстрасистолии и др.

В целом частота внезапной сердечной смерти у спортсменов, включенных в скрининг D. Cogrado и соавт. [24], снизилась на 89%, в то время как данный показатель в популяции, не охваченной скринингом, не изменился. Прежде всего это произошло за счет увеличения количества случаев раннего выявления и отвода от занятий соревновательным спортом молодых лиц с гипертрофической кардиомиопатией, аритмогенной дисплазией/кардиомиопатией правого желудочка, дилатационной кардиомиопатией (с 4,4% в 1979 г. до 9,4% в 2004 г.). ЭКГ-изменения могут быть единственным ранним маркером риска жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти у спортсменов. Однако интерпретация ЭКГ у спортсменов имеет свои особенности, на формирование потенциально жизнеопасных изменений могут влиять условия, специфические только для спорта. Так, интервал  $Q-T$  у спортсменов может быть более продолжительным [28, 30], его укорочение было выявлено при использовании некоторых анаболических средств в атлетизме [31]. Перспективным представляется использование новых методов неинвазивной ЭКГ-диагностики для стратификации групп риска в спорте. Особенности частотной адаптации интервала  $Q-T$  [32], микровольтной альтернации  $T$ -зубца [33, 34] могут стратифицировать спортсменов с электрической нестабильностью миокарда и повышенным риском развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти, дифференцировать патологическую и физиологическую трансформацию спортивного сердца.

Основной фатальной аритмией, ведущей к внезапной смерти, является фибрилляция желудочков. При ее развитии наиболее эффективно использование электрической дефибрилляции. Как было

показано выше, большинство случаев внезапной сердечной смерти у спортсменов происходит во время занятий спортом [23], а у неспортсменов до 80% случаев регистрируется дома [35]. Это создает условия для более эффективной помощи в первые минуты остановки сердца во время занятий спортом. За период с 2000 по 2006 г. по данным американского Регистра внезапной смерти, связанной с физической нагрузкой, у детей и молодых лиц процент выживаемости в последние три года исследования практически удвоился по отношению к начальному периоду, составив 14–17% [36]. При этом только в 2006 г. при успешном восстановлении жизнедеятельности после остановки сердца отмечено одинаковое число случаев применения автоматических наружных дефибрилляторов (АНД), расположенных в школах, и электрических дефибрилляций, выполненных специализированными бригадами скорой помощи [36]. В европейском руководстве 2015 г. по предупреждению внезапной сердечной смерти [2] дан алгоритм предупреждения этого события у спортсменов (таблица).

В исследовании европейской группы ученых [37] авторы оценили трудозатраты, результативность и экономические издержки комплексного превентивного обследования 785 спортсменов в возрасте 5–65 лет, практикующих виды спорта с высокими нагрузками. По результатам такого скрининга новые, ранее не диагностированные заболевания сердечно-сосудистой системы были выявлены у 2,8% спортсменов; экономические издержки составили 199 долларов США на одного спортсмена. Авторы исследования считают, что такой скрининг является целесообразным и приемлемым по затратам [37]. Также отмечается важность обучения тренеров и персонала спортивных центров действиям в случае экстренных ситуаций, проведению сердечно-легочной реанимации и использованию автоматических наружных дефибрилляторов как у спортсменов, так и у зрителей во время крупных соревнований [38, 39].

Надо подчеркнуть, что по сравнению с мировым российский опыт в изучении внезапной сердечной смерти в спорте менее значим и ограничивается в основном информацией об отдельных фатальных случаях или результатами судебно-медицинских экспертиз, в том числе с нашим участием [40]. Нет официальных данных о частоте внезапной сердечной смерти у лиц, занимающихся спортом, рекомендаций по раннему выявлению спортсменов группы риска, национальной программы профилактики внезапной сердечной смерти в спорте. Поэтому крайне важно изучить мировой опыт исследования данной проблемы, создать российский Регистр внезапной сердечной смерти в спорте, объединив усилия клиницистов [1–3], спортивных врачей, судебных медиков [35], общественных организаций [41], СМИ с выработкой

Таблица. Предотвращение внезапной сердечной смерти у спортсменов [2]

Рекомендация	Класс рекомендации	Уровень доказательности	Ссылка
Для всех спортсменов рекомендуется тщательный сбор анамнеза для выявления основного сердечно-сосудистого заболевания, нарушенный ритма, обмороков или семейного анамнеза внезапной сердечной смерти	I	C	Группа экспертов, участвовавших в подготовке данных рекомендаций
При выявлении изменений на ЭКГ, указывающих на структурную патологию сердца, рекомендуется выполнение эхокардиографии и (или) магнитно-резонансной томографии	I	C	То же
Следует рассмотреть выполнение общего осмотра и ЭКГ в 12 отведениях в покое в качестве скрининга молодых спортсменов перед соревнованиями	IIa	C	То же
Следует рассмотреть скрининговое обследование лиц среднего возраста, занятых в видах спорта с высокими нагрузками, которое включает сбор анамнеза, общий осмотр, оценку по шкале SCORE и ЭКГ в покое	IIa	C	[37]
Необходимо обучение персонала спортивных центров действиям в случае экстренных ситуаций, проведению сердечно-легочной реанимации и использованию автоматических наружных дефибрилляторов	IIa	C	[37, 38]

общей идеологии выявления таких случаев, интерпретации полученных результатов обследования, анализом частоты, обстоятельств, видов спорта, уровня физической активности, доступных клинично-инструментальных данных, патоморфологических измене-

ний и других факторов. На основе совокупности этих данных только и может быть составлена комплексная национальная программа раннего выявления групп риска предупреждения внезапной сердечной смерти у детей в спорте.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Harmon K., Asif I., Maleszewski J., Owens D., Prutkin J., Salerno J., Zigan M., Ellenbogen R., Rao A., Ackerman M., Drezner J. Incidence and Etiology of Sudden Cardiac Arrest and Death in High School Athletes in the United States. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: (11): 1493–1502.
2. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36: 41: 2793–2867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.
3. Harmon K.G., Asif I.M., Klossner D., Drezner J.A. Incidence of sudden cardiac death in National Collegiate Athletic Association athletes. *Circulation* 2011; 123: 15: 1594–1600. DOI: 10.1161/circulationaha.110.004622.
4. Maron B.J., Doerer J.J., Haas T.S., Tierney D.M., Mueller F.O. Sudden Deaths in Young Competitive Athletes Analysis of 1866 Deaths in the United States, 1980–2006 *Circulation* 2009; 119: 1085–1092. DOI: 10.1161/circulationaha.110.004622
5. Van Camp S.P., Bloor C.M., Mueller F.O., Cantu R.C., Olson H.G. Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: (5): 641–647.
6. Quigley F. A survey of the causes of sudden death in sport in the Republic of Ireland. *Br J Sports Med* 2000; (34): 258–261.
7. Tabib A., Miras A., Taniere P., Loire R. Undetected cardiac lesions cause unexpected sudden cardiac death during occasional sport activity. A report on 80 cases. *Eur Heart J* 1999; (20): 900–903. DOI: 10.1053/ehuj.1998.1403.
8. Ragosta M., Crabtree J., Sturmer W.Q., Thompson P.D. Death during recreational exercise in the state of Rhode Island. *Med Sci Sports Exerc* 1984; (16): 339–342.
9. Maron B., Doerer J., Haas T.S., Estes N.A., Hodges J.S., Link M.S. Commotio cordis and Epidemiology of Sudden Death in competitive Lacrosse. *Pediatrics* 2009; 124: (3): 966–971 DOI: 10.1542/peds.2009–0167.
10. Paz Suárez-Mier M., Aguilera B. Causes of sudden death during sports activities in Spain. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: (4): 347–358.
11. Corrado D., Pelliccia A., Bjornstad H.H., Vanhees L., Biffi A., Borjesson M. et al. Cardiovascular preparticipation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; (26): 516–524. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi108.
12. Marijon E., Tafflet M., Celermajer D., Dumas F., Perier M.C., Mustafic H., Toussaint J.F. et al. Sports-Related Sudden Death in the General Population *Circulation* 2011; 124: 672–681. DOI: 10.1161/circulationaha.110.008979.
13. Капустин А.В., Павлов П.П. Диагностика смерти от рефлекторной остановки сердца. Судебно-медицинская

- экспертиза 1987; 30: (3): 10–12. [Kapustin A.V., Pavlov R.R. Diagnosis of death from reflex heart arrest. *Sud Med Ekspert* 1987; 30: (3): 10–12. (in Russ)]
14. Bode F., Franz M.R., Wilke I., Bonnemeier H., Schunkert H., Wiegand U.K. Ventricular fibrillation induced by stretch pulse: implications for sudden death due to commotio cordis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; (17): 1011–1017. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00547.x.
  15. Link M.S., Maron B.J., Wang P.J., VanderBrink B.A., Zhu W., Estes N.A. Upper and lower limits of vulnerability to sudden arrhythmic death with chest-wall impact (commotio cordis). *J Am Coll Cardiol* 2003; (41): 99–104.
  16. Maron D., Pelliccia A. The Heart of Trained Athletes: Cardiac Remodeling and the Risks of Sports, Including Sudden Death. *Circulation* 2006; (114): 1633–1644.
  17. Strasburger A., Maron B. Commotio Cordis. *N Engl J Med* 2002; 347: 16: 1248. DOI: 10.1056/NEJMicm020053.
  18. Northcote R., C Flannigan C., Ballantyne D. Sudden death and vigorous exercise—a study of 60 deaths associated with squash. *Br Heart J* 1986; 55: (2): 198–203.
  19. Corrado D., Basso C., Rizzoli G., Schiavon M., Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: (11): 1959–1963.
  20. Colivicchi F., Ammirati F., Santini M. Epidemiology and prognostic implications of syncope in young competing athletes. *Eur Heart J* 2004; 25: (19): 1749–1753. PMID: 15451154.
  21. Makarov L., Komoliatova V. Syncope in the young elite athletes. *Europ Heart J* 2013; 34: Suppl 1: 1363. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh308.P1363.
  22. Finocchiaro G., Papadakis M., Robertus J.L., Dhutia H., Steriotes A.K., Tome M., Mellor G. et al. Etiology of Sudden Death in Sports: Insights From a United Kingdom Regional Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: (18): 2108–2115. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.062.
  23. Maron B.J., Thompson P.D., Ackerman M.J., Balady G., Berger S., Cohen D., Dimeff R. et al. American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2007; 115: (12): 1643–1655. DOI: 10.1161/circulationaha.107.181423.
  24. Corrado D., Basso C., Pavei A., Michieli P., Schiavon M., Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006; (296): 1593–1601.
  25. Fuller C.M., McNulty C.M., Spring D.A., Arger K.M., Bruce S.S., Chryssos B.E. et al. Prospective screening of 5,615 high school athletes for risk of sudden cardiac death. *Med Sci Sports Exerc* 1997; (29): 1131–1138.
  26. Tanaka Y., Yoshinaga M., Anan R., Tanaka Y., Nomura Y., Oku S., Nishi S. et al. Usefulness and cost effectiveness of cardiovascular screening of young adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 2006; (38): 2–6.
  27. Комолятова В.Н., Макаров Л.М., Колосов В.О., Киселева И.И., Федина Н.Н. Электрокардиографические особенности у юных элитных спортсменов. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2013; 92: (3): 136–140. [Komoliatova V.N., Makarov L.M., Kolosov V.O., Kiseleva I.I., Fedina N. Electrocardiographic peculiarities in the young elite athletes. *Pediatriya* 2013; 92: (3): 136–140. (in Russ)]
  28. Makarov L., Komoliatova V., Kolosov V., Fedina N., Kiseleva I. The peculiarity of the rest electrocardiograms in young elite athletes. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20: Suppl. 1: 135.
  29. Makarov L., Komoliatova V., Kiseleva I., Fedina N., Beshporochny D. The role of Holter monitoring in the examination of young elite athletes. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 126. DOI: 10.1177/2047487315586744.
  30. Moss A. What duration of the QTc interval athletes from competitive sports? *Eur Heart J* 2007; (28): 2825–2826.
  31. Ali Babae Bigi M., Aslani A., Aslani A. Short QT Interval: A Novel Predictor of Androgen Abuse in Strength Trained Athletes. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2009; 14: (1): 35–39.
  32. Genovesi S., Zaccaria D., Rossi E., Grazia Valsecchi M., Stella A., Stramba-Badiale M. Effects of exercise training on heart rate and QT interval in healthy young individuals: are there gender differences? *Europace* 2007; (9): 55–60.
  33. Madias J.E. Athletes, ventricular arrhythmias, electrophysiological testing, microvolt T-wave alternans, and a follow-up of 30 ± 21 months: A need for follow-up updates. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008; (13): 319–320.
  34. Inama G., Pedrinazzi C., Durin O., Nanetti M., Donato G., Pizzi R., Assanelli D. Microvolt T-wave alternans for risk stratification in athletes with ventricular arrhythmias: Correlation with programmed ventricular stimulation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008; (13): 14–21. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2007.00196.x.
  35. Makarov L., Komoliatova V., Fedina N., Solokhin Y. Prevalence of Out-of-Hospital Sudden Cardiac Death in Moscow in 2005–2009. *Advances in Epidemiol* 2015; 6: 2015. DOI: 10.1155/2015/310878.
  36. Drezner J., Chun J., MD, Harmon K., Derminer L. Survival trends in the United States following exercise-related sudden cardiac arrest in the youth: 2000–2006. *Heart Rhythm* 2008; (5): 794–799. DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.03.001.
  37. Nolan J.P., Soar J., Zideman D.A., Biarent D., Bossaert L.L., Deakin C. et al. Group ERCGW. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010; (81): 1219–1276.
  38. Menafoglio A., Di Valentino M., Porretta A.P., Foglia P., Segatto J.M., Siragusa P. et al. Cardiovascular evaluation of middle-aged individuals engaged in high-intensity sport activities: implications for workload, yield and economic costs. *Br J Sports Med* 2014; 49: (11): 757–761. DOI: 10.1136/bjsports-2014-093857.
  39. Borjesson M., Serratos L., Carre F., Corrado D., Drezner J., Dugmore D.L. et al. Consensus document regarding cardiovascular safety at sports arenas: position stand from the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), section of Sports Cardiology. *Eur Heart J* 2011; (32): 2119–2124. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr178.
  40. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. 4-е издание. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2017; 409. [Makarov L.M. Holter monitoring. 4-th edition. Moscow: «MEDPRACTIKA-M» 2017; 409. (in Russ)]
  41. Лесницкая М.Г., Макаров Л.М., Комолятова В.Н. Внезапная смерть у детей и подростков на уроках физкультуры в школах. (Регистр организации «Хрустальное сердце»). Материалы 14-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМИНЭ). Иркутск, 2013; 35. [Lesnitskaya M.G., Makarov L.M., Komoliatova V.N. Registry of charity society “Chrystal heart”). Proc. of 14-th Congress of Russian Society for Holter Monitoring (ROHMINE). Irkutsk, 2013; 35. (in Russ)]

Поступила 08.11.16

Received on 2016.11.08

Автор подтвердил отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить

The author confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported

## Диагностическая значимость методов нейровизуализации у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов

С.О. Тебердиева, Л.В. Ушакова, Е.А. Филиппова, В.Г. Быченко, Е.И. Дорофеева, А.А. Буров, Д.Н. Дегтярев

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

## Diagnostic value of neuroimaging techniques in newborn infants with malformations of internal organs

S.O. Teberdieva, L.V. Ushakova, E.A. Filippova, V.G. Bychenko, E.I. Dorofeeva, A.A. Burov, D.N. Degtyarev

Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Цель исследования:** методами нейровизуализации установить частоту и характер поражений головного мозга, определяющих функциональные и необратимые нарушения функции ЦНС у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов в периоперационном периоде.

**Материал и методы.** Проведен анализ 243 историй болезни новорожденных детей с врожденными пороками внутренних органов. Гестационный возраст составил от 32 до 41 нед (37,9 + 1,4 нед). Всем пациентам трижды проводилась нейросонография (в 1-е сутки после рождения или в предоперационном, послеоперационном периодах и через неделю после оперативного вмешательства), оценивался неврологический статус. Изменения в неврологическом статусе, а также структурные нарушения по данным нейросонографии служили показанием для проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у 15 (6,2%) новорожденных детей.

**Результаты.** Более 40% детей ( $n=102$ ) в периоперационном периоде имели изменения неврологического статуса в виде гипоксически-ишемической энцефалопатии как транзиторного, так и органического характера, что было подтверждено методами нейровизуализации. В 52% (53) случаев патологические изменения, выявленные методами нейросонографии и МРТ головного мозга, были представлены расширением наружных и внутренних ликворных пространств (у 36 детей), церебральными кистами различной локализации (у 1 ребенка), подболоочечными (у 3) и внутрижелудочковыми кровоизлияниями (у 42), а также острым нарушением мозгового кровообращения (у 1).

**Заключение.** Новорожденные дети с врожденными пороками внутренних органов нуждаются в проведении комплексного обследования, направленного на своевременное выявление факторов риска перинатальных органических и транзиторных поражений нервной системы на этапах периоперационного периода.

**Ключевые слова:** новорожденный, врожденные пороки развития, центральная нервная система, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, нейросонография, магнитно-резонансная томография.

**Для цитирования:** Тебердиева С.О., Ушакова Л.В., Филиппова Е.А., Быченко В.Г., Дорофеева Е.И., Буров А.А., Дегтярев Д.Н. Диагностическая значимость методов нейровизуализации у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 47–52. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-47-52

**Aim of the study to determine the frequency and nature of brain lesions by the neuroimaging techniques (MRI and NSG) determining Objective:** to establish the frequency and nature of brain lesions that cause CNS functional and irreversible disorders in newborn infants with malformations of internal organs in the perioperative period, by applying neuroimaging techniques.

**Materials and methods.** 243 case histories of neonatal patients with congenital malformations of internal organs were analyzed. Their gestational age was 32 to 41 weeks ( $37.9 \pm 1.4$  weeks). All the patients underwent neurosonography three times (within the first 24 hours after birth or in the preoperative period, in the postoperative period, and 1 week after surgery); their neurological status was evaluated. Neurological changes and structural disorders, as evidenced by neurosonography, served as an indication for brain magnetic resonance imaging (MRI) in 15 (6.2%) neonates.

**Results.** In the perioperative period, more than 40% of children ( $n=102$ ) had neurological changes as both temporary and organic hypoxic-ischemic encephalopathy, as confirmed by neuroimaging techniques. In 53 (52%) cases, pathological changes revealed by neurosonography and brain MRI were seen as an extension of the outer and inner cerebrospinal fluid spaces ( $n=36$ ), cerebral cysts of various locations ( $n=1$ ), intrathecal ( $n=3$ ) and intraventricular ( $n=42$ ) hemorrhages, and acute cerebrovascular accident ( $n=1$ ).

**Conclusion.** Newborn infants with congenital abnormalities of internal organs need a comprehensive examination aimed to timely identify risk factors for perinatal organic and transient lesions of the nervous system at the stages of the perioperative period.

**Key words:** newborn infants, congenital malformations, central nervous system, hypoxic-ischemic encephalopathy, neurosonography, magnetic resonance imaging.

**For citation:** Teberdieva S.O., Ushakova L.V., Filippova E.A., Bychenko V.G., Dorofeeva E.I., Burov A.A., Degtyarev D.N. Diagnostic value of neuroimaging techniques in newborn infants with malformations of internal organs. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62: (1): 47–52 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-47-52

**В** структуре младенческой смертности аномалии развития занимают третье место. Современные успехи реаниматологии, неонатологии и детской хирургии в последние десятилетия определили возможность оказания неотложной помощи новорожденным детям с тяжелыми пороками развития. Тяжесть состояния таких детей при рождении зачастую обусловлена легочно-сердечной недостаточностью, нестабильной гемодинамикой, что повышает риск перинатального поражения ЦНС [1–3].

Традиционно в качестве основного метода ранней диагностики структурных поражений головного мозга у новорожденных детей используется нейросонография [4–6]. Широкое применение этого метода связано с общедоступностью, безопасностью и малой инвазивностью [6, 7]. Метод бесценен в диагностике поражений головного мозга у детей, находящихся в отделении реанимации, транспортировка которых для проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) невозможна в связи с тяжестью состояния.

Более точная информация о наличии и характере структурных изменений ЦНС может быть получена на основании МРТ [8, 9]. Помимо более высокой степени детализации анатомических структур головного мозга, этот метод характеризуется отсутствием лучевой нагрузки на организм, возможностью исследования в различных плоскостях, не перемещая пациента, и высоким тканевым контрастом. Кроме того, МРТ является стандартизованным воспроизводимым методом, что делает его более объективным по сравнению с другими видами нейровизуализации, включая нейросонографию [9–12]. Недостатком метода является необходимость специальной подготовки пациента (транспортировка, дополнительная медикаментозная седация, необходимость магнит- совме-

стимого кувеза для критически тяжелых новорожденных и др.) и существенно более высокая стоимость.

Как правило, показанием к данному исследованию является неврологический статус ребенка в совокупности с данными лабораторно-инструментальных методов обследования. Накопленный в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова опыт дополнительного обследования новорожденных в пред- и послеоперационном периодах позволяет выяснить частоту структурных поражений ЦНС у детей с врожденными пороками внутренних органов и уточнить клиническую информативность каждого из используемых методов.

**Цель исследования:** установить частоту и характер поражений головного мозга методами нейровизуализации, определяющими транзиторные и необратимые поражения функции ЦНС у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов в периоперационном периоде.

#### Характеристика детей и методы исследования

Для достижения поставленной цели проанализированы 243 истории болезни детей с врожденными пороками внутренних органов. Все дети были рождены в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова в период с 14 января 2014 г. по 23 февраля 2015 г. Из 243 новорожденных 211 (87%) были доношенными (37–41 (38,4+0,9) нед), 32 (13%) – недоношенными (32–36 (35,2+1,1) нед). Распределение по полу было следующим: 117 (48%) девочек и 126 (52%) мальчиков.

Дети родились с оценкой по шкале Апгар от 4 до 9 (7,2+1,8) баллов на 1-й минуте жизни и от 5 до 9 (8,3+2,0) баллов на 5-й минуте жизни, 16% ( $n=37$ ) детей испытывали асфиксию средней степени тяжести при рождении, тяжелую асфиксию перенесли 0,8% ( $n=2$ ) новорожденных. Распределение оценки по шкале Апгар на 5-й минуте жизни представлено на рис. 1.

На основании данных пренатальной диагностики сразу после рождения детей переводили в отделение хирургии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных для углубленного обследования, и хирургического лечения. Структура пороков развития внутренних органов, которые были основанием для перевода детей в указанное отделение, представлена в табл. 1. Наиболее часто поступали в отделение дети с пороками развития почек (24%), на втором месте по частоте – порок развития передней брюшной стенки – гастрошизис (15%), на третьем месте – пороки развития легких и киста яичника (по 11%). Остальные врожденные пороки встречались реже.

Более 80% ( $n=197$ ) детей требовалась хирургическая коррекция врожденных пороков развития, из них 36% ( $n=71$ ) были оперированы в первые 4–8 ч от момента рождения, 22% ( $n=43$ ) – к концу 1-х суток жизни. Остальные дети были оперированы в период с 2-х до 18-х суток жизни.

© Коллектив авторов, 2017

**Адрес для корреспонденции:** Тебердиева Салима Омаровна – аспирант отделения хирургии новорожденных Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Ушакова Любовь Витальевна – к.м.н., невролог отделения хирургии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Филиппова Елена Александровна – к.м.н., зав. отделением ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии отдела визуальной диагностики Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Быченко Владимир Геннадьевич – к.м.н., зав. отделением лучевой диагностики Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Дорофеева Елена Игоревна – к.м.н., детский хирург отделения хирургии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Буров Артем Александрович – зав. по клинической работе отделения хирургии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Дегтярев Дмитрий Николаевич – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

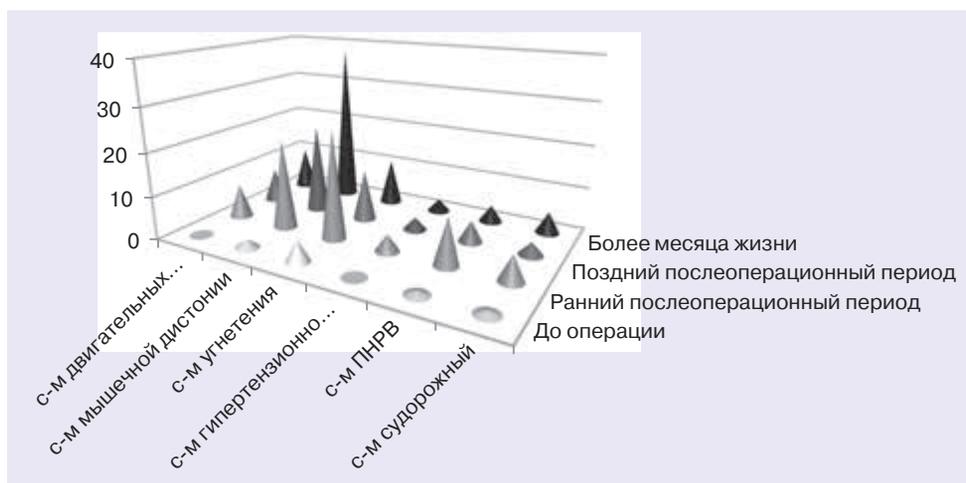
117997 Москва, ул. Академика Опарина, д.4



Рис. 1. Распределение новорожденных с пороками развития внутренних органов в соответствии с оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте жизни. (Apgar score among children with congenital malformations of the internal organs in the 5th minute of life.)

Таблица 1. Нозологические формы врожденных пороков развития у наблюдавшихся детей (Distribution of nosological forms of congenital malformations among patients)

Заболевания	Количество детей	
	абс.	%
Пороки развития легких (кистозно-аденоматозная мальформация, секвестрация легких, бронхогенная киста)	27	11
Врожденная диафрагмальная грыжа	17	7
Гастрошизис	36	15
Патология почек (гидронефроз, мультикистоз, кистозная дисплазия, пиелэктазия, мегауретер, уретерогидронефроз)	58	24
Множественные врожденные пороки развития	12	5
Омфалоцеле	17	7
Стеноз двенадцатиперстной кишки	7	3
Киста общего желчного протока	2	1
Киста яичника	27	11
Лимфангиома	5	2
Атрезии кишечника (двенадцатиперстной, тощей, подвздошной, толстой)	24	9,5
Экстрофия мочевого пузыря	5	2
Атрезия пищевода	5	2
Атрезия гимена	1	0,5
<b>Итого</b>	<b>243</b>	<b>100</b>



**Рис. 2. Клинические проявления перинатального поражения ЦНС в зависимости от времени неврологического обследования по отношению к операционному периоду (The structure of the clinical manifestations of perinatal CNS depending on the time of neurological examination in relation to operational period.)**

В связи с поставленной целью выявления факторов риска перинатального поражения ЦНС в дооперационном, интраоперационном и послеоперационном периодах всем детям оценивался неврологический статус, проводилось скрининговое нейросонографическое исследование (трехкратно) и нейрофизиологические методы исследования (ЭЭГ, амплитуд-интегрированная ЭЭГ – аЭЭГ). В соответствии с внутренним протоколом отделения нейросонографию осуществляли в первые часы после рождения ( $4,9 \pm 1,7$  ч), перед оперативным вмешательством, через 24–48 ч после оперативного вмешательства и далее не реже 1 раза в неделю. Исследование проводили врачи отделения ультразвуковой (УЗ) диагностики в неонатологии и педиатрии на УЗ-аппарате экспертного класса SIEMENS Acuson S2000.

Неврологический осмотр обследуемых больных проводился согласно стандартизованным методикам с учетом гестационного возраста ребенка (Бондаренко Е.С., Журба Л.Т., Мاستюкова Е.А., Dubwits L.M.S., Prechtl H.F.R., Шабалов Н.П., Пальчик А.Б.) до операции и в послеоперационном периоде после отмены обезболивающих средств. Неврологический статус оценен у 16% больных в дооперационном периоде и у 54% – после хирургического лечения.

Мониторинг церебральной функции (аЭЭГ) выполнен 15 (6,2%) детям в непрерывном режиме в течение 24 ч аппаратом Natus Olympic Brainz Monitor. У 8 (3,3%) детей были обнаружены изменения паттерна аЭЭГ – проведена стандартная ЭЭГ аппаратом Энцефалан-ЭЭГ 19/26 Медиком МТД.

МРТ-исследование было проведено у 15 (6,2%) из 243 новорожденных с врожденными пороками внутренних органов. В том числе 4 ребенка страдали врожденной диафрагмальной грыжей, по 2 ребенка – гастрошизисом, гидронефрозом, стено-

зом двенадцатиперстной кишки, множественными врожденными пороками развития, по 1 ребенку – аденоматозом легкого, бронхогенной кистой, омфалоцеле. Исследование осуществляли на аппарате Siemens Magnetom Verio с индукцией магнитного поля 3 Тл, оснащенный специализированной педиатрической катушкой для обследования головного мозга, системой контроля жизненно важных функций ( $SpO_2$ , ЧСС) и МР-совместимым аппаратом искусственной вентиляции легких. МРТ головного мозга проводилась в режимах: T1, T2, DWI, FLAIR, SWI, времяпролетной магнитно-резонансной ангиографии (МР-АГ), в том числе у 2 детей в режиме контрастной МР-АГ.

### Результаты

По результатам комплексного неврологического и клинико-инструментального обследования детей с врожденными пороками внутренних органов более 42% ( $n=102$ ) имели признаки поражения ЦНС.

Основными проявлениями перинатального поражения ЦНС были: синдром угнетения – у 34 (33%), изменение мышечного тонуса и двигательные нарушения – у 59 (58%), судорожный синдром – у 6 (6%), что и соответствовало результатам, полученным при использовании методов нейровизуализации, аЭЭГ и ЭЭГ. Рис. 2 демонстрирует, что в раннем и позднем постоперационном периодах, а также перед выпиской синдром двигательных нарушений регистрировался у 8–10 (8–9%) детей. Синдром мышечной дистонии устанавливался неврологом чаще всего перед выпиской и наблюдался у 38 детей. Гипертензионно-гидроцефальный синдром был выявлен в постоперационном периоде у 3 детей с врожденной диафрагмальной грыжей и потребовал вентрикулоперитонеального шунтирования. Судорожный синдром до операции на-

блюдался у 1 (1%) ребенка, после операции – у 6 (6%) новорожденных с трансформацией в диагноз эпилепсии у 2 (2%) детей.

Наиболее тяжелые неврологические проявления гипоксически-ишемической энцефалопатии имели дети с врожденной диафрагмальной грыжей. Энцефалопатия у этих детей сочеталась с высокой легочной гипертензией, повышенным давлением в системе верхней полой вены, что влияло на церебральную гемодинамику и ее ауторегуляцию. Хирургическая коррекция таких врожденных пороков, как гастрошизис и омфалоцеле, приводит к повышению внутрибрюшного давления и сказывается на гемодинамике в системе нижней полой вены и аорты, а также влияет на почечный кровоток.

У 50% детей с признаками поражения ЦНС, по данным нейросонографии, были выявлены различные структурные изменения головного мозга. Из них наиболее часто встречалось расширение наружных и внутренних ликворных пространств, внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени тяжести и другие нарушения, представленные в табл. 2.

МРТ головного проводилась 15 из 53 детей с выявленными при нейросонографии структурными поражениями ЦНС. По данным МРТ, внутрижелудочковые кровоизлияния обнаружены у 8 (3,3%) из 243 пациентов с пороками развития внутренних органов, подбололочные (субдуральные и субарахноидальные) кровоизлияния – у 3 (1,2%), церебральные кисты – у 1 (0,4%), паренхиматозные кровоизлияния – у 2 (0,8%). Тромбоз церебральных синусов методом МРТ был выявлен у 3 (1,2%) детей, у 1 (0,4%) ребенка имелись косвенные признаки этого нарушения по данным нейросонографии.

Расширение наружных и внутренних ликворных пространств в сочетании с внутрижелудочковыми кровоизлияниями различной степени тяжести, расширением субдурального пространства наблюдалось чаще в группе детей с врожденной диафрагмальной

ной грыжей – у 15 (20%). Замедленный кровоток и перегрузка системы верхней полой вены у 3 детей осложнились внутричерепной гипертензией, внутрижелудочковыми кровоизлияниями различной степени тяжести, церебральным синус-тромбозом, структурным повреждением головного мозга с клиническими проявлениями гипоксически-ишемической энцефалопатии, определяя в дальнейшем неврологический исход. Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой задней мозговой артерии с поражением правой таламической области было выявлено у 1 ребенка с врожденной диафрагмальной грыжей в сочетании с коарктацией аорты (подтверждено по данным и нейросонографии, и МРТ).

### Выводы

В результате комплексного неврологического и клинко-инструментального обследования детей с врожденными пороками внутренних органов более чем у 40% установлены клинические признаки поражения ЦНС, которые в большинстве случаев – у 55 (54%) детей имели транзиторный характер, а у 22 (22%) – и органическую природу и сочетались со структурными изменениями головного мозга. Наиболее серьезные неврологические нарушения отмечались у детей с врожденной диафрагмальной грыжей, гастрошизисом, омфалоцеле, множественными врожденными пороками, тяжелыми пороками развития легких в связи с развивающимися гемодинамическими расстройствами, влияющими на мозговой кровоток.

Для полноценной оценки факторов риска дети с врожденными пороками нуждаются в амбулаторном катамнестическом наблюдении с оценкой психомоторного развития. Нейросонография и МРТ являются взаимодополняющими методами диагностики врожденных и перинатальных поражений головного мозга.

Таблица 2. Характер и частота структурных поражений головного мозга у новорожденных с пороками развития внутренних органов по данным нейросонографии (The nature and frequency of structural brain lesions in infants with malformations of internal organs according to NSG)

Поражение ЦНС	Количество случаев	
	Абс.	%
Внутрижелудочковое кровоизлияние	42, из них:	79,2, из них:
• I степени	14	33,4
• II степени	28	66,6
• III степени	0	0
Кровоизлияния субдуральные, субарахноидальные	3	5,6
Тромбоз церебральных синусов	3	5,6
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	1,8
Расширение наружных и внутренних ликворных пространств	36	67,8
Порок развития головного мозга (агенезия мозолистого тела)	2	3,8

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Mulkey S.B., Yap V.L., Bai S., Ramakrishnaiah R.H., Glasier C.M., Bornemeier R.A., Schmitz M.L., Bhutta A.T.* Amplitude-integrated EEG in newborns with critical congenital heart disease predicts preoperative brain magnetic resonance imaging findings. *Pediatr Neurol* 2015; 52: (6): 599-605. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.02.026.
2. *Radhakrishnan R., Merhar S., Meinzen-Derr J., Haberman B., Lim F.Y., Burns P., Zorn E., Kline-Fath B.* Correlation of MRI Brain Injury Findings with Neonatal Clinical Factors in Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am J Neuroradiol* 2016; 37: (9): 1745-1751. DOI: 10.3174/ajnr.A4787.
3. *Birca A., Vakorin V.A., Porayette P., Madathil S., Chau V., Seed M., Doesburg S.M. et al.* Interplay of brain structure and function in neonatal congenital heart disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3: (9): 708-722. DOI: 10.1002/acn3.336. eCollection 2016.
4. *Wezel-Meijler G.* Neonatal cranial ultrasonography: guidelines for the procedure and atlas of normal ultrasound anatomy. *Pediatr Radiol* 2008; 38: (10): 1145-1146.
5. *Daneman A., Epelman M.* Neurosonography: in pursuit of an optimized examination. *Pediatr Radiol* 2015; 45: Suppl (3): 406-412.
6. *Riccabona M.* Neonatal neurosonography. *Eur J Radiol* 2014; 83: (9): 1495-1506. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.04.033.
7. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of neurosonography in neonates and infants. *J Ultrasound Med* 2014; (33): 1103-1110. DOI: 10.7863/ultra.33.6.1103.
8. *Клещенко Е.И., Шимченко Е.В., Голосеев К.Ф.* Использование диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии для выявления гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных. *Педиатрическая фармакология* 2014; 11: (1): 69-73. [Kleshchenko E.J., Shimchenko E.V., Goloseyev K.F. Use of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for revealing hypoxic-ischemic brain lesions in neonates. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2014; 11: (1): 69-73. (in Russ)]
9. *Saini B.S., Muthusami P., Madathil S., Lim J.M., Macgowan Ch., Miller S., Seed M.* Assessment of MRI parameters for studying brain development in newborns with congenital heart disease. *J Cardiovascul Magnetic Resonance* 2015; 17: 205.
10. *Radhakrishnan R., Merhar S., Meinzen-Derr J., Haberman B., Lim F.Y., Burns P., Zorn E., Kline-Fath B.* Correlation of MRI Brain Injury Findings with Neonatal Clinical Factors in Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am J Neuroradiol* 2016; 37: (9): 1745-51. DOI: 10.3174/ajnr.A4787. Epub 2016 May 5.
11. *van Wezel-Meijler G., Leijser L.M., de Bruine F.T., Steggerda S.J., van der Grond J, Walther F.J.* Magnetic resonance imaging of the brain in newborn infants: practical aspects. *Early Hum Dev* 2009; 85: (2): 85-92. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2008.11.009.
12. *Leijser L.M., Srinivasan L., Rutherford M.A., Counsell S.J., Allsop J.M., Cowan F.M.* Structural linear measurements in the newborn brain: accuracy of cranial ultrasound compared to MRI. *Pediatr Radiol* 2007; 37: (7): 640-648.

Поступила 14.11.16

Received on 2016.11.14

*Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить*

*The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported*

# Динамика структурных и функциональных параметров сердца у детей первого года жизни, перенесших транзиторную ишемию миокарда в раннем неонатальном периоде

А.А. Лебедеко, Т.Д. Тараканова, Т.Б. Козырева, А.М. Левчин, Л.А. Аверкина

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

## Time course of cardiac structural and functional changes in babies in the first year of life who have sustained transient myocardial ischemia in the early neonatal period

A.A. Lebedenko, T.D. Tarakanova, T.B. Kozyreva, A.M. Levchin, L.A. Averkina

Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Цель работы – изучение динамики клинических, электрокардиографических и эхокардиографических параметров на протяжении первого года жизни у детей с разным сроком гестации, имеющих в анамнезе транзиторную ишемию миокарда. Обследованы 46 детей: 22 недоношенных и 24 доношенных новорожденных с постгипоксической дисфункцией миокарда. Прослежена динамика клинических, электрокардиографических и эхокардиографических показателей на протяжении первого года жизни у детей с разным сроком гестации, имеющих в раннем неонатальном периоде транзиторную ишемию миокарда. При повторном обследовании через месяц различия выявлены в отношении диаметров предсердий, которые в группе недоношенных детей достоверно больше. Показатели систолической функции левого желудочка также снижены по сравнению с детьми контрольной группы как после рождения, так и в конце неонатального периода. К наиболее стабильным кардиальным нарушениям, сохранявшимся у детей в течение первого года жизни, относится комплекс ЭКГ-признаков изменений процесса реполяризации миокарда желудочков в сочетании с диастолической дисфункцией I типа. Установлена зависимость выявленных нарушений функции миокарда от гестационного возраста детей.

**Ключевые слова:** новорожденные, сердечно-сосудистая система, транзиторная ишемия миокарда, диастолическая дисфункция.

**Для цитирования:** Лебедеко А.А., Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б., Левчин А.М., Аверкина Л.А. Динамика структурных и функциональных параметров сердца у детей первого года жизни, перенесших транзиторную ишемию миокарда в раннем неонатальном периоде. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 53–59. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–53–59

**Objective:** to study the time course of clinical, electrocardiographic (ECG), and echocardiographic changes during the first year of life in babies having different gestational ages who have a history of transient myocardial ischemia.

**Subjects and methods.** A total of 46 infants, including 22 preterm and 24 full-term newborn babies with posthypoxic myocardial dysfunction, were examined. The time course of clinical, ECG, and echocardiographic changes during the first year of life in babies having different gestational ages who had a history of transient myocardial ischemia in the early neonatal period was traced. Reexamination one month later revealed differences in the ratio of atrial diameters that were significantly higher in the group of preterm infants. The left ventricular systolic functional parameters were also lower than those in the babies in the control group both after birth and at the end of the neonatal period. The most stable cardiac disorders that persist in the infants during the first year of life include a set of ECG changes in the process of ventricular repolarization concurrent with grade 1 diastolic dysfunction. A relationship was found between of the detected myocardial dysfunctions and the babies' gestational age.

**Key words:** newborn babies, cardiovascular system, transitory myocardial ischemia, diastolic dysfunction.

**For citation:** Lebedenko A.A., Tarakanova T.D., Kozyreva T.B., Levchin A.M., Averkina L.A. Time course of cardiac structural and functional changes in babies in the first year of life who have sustained transient myocardial ischemia in the early neonatal period. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62: (1): 53–59 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–53–59

Несомненным является факт, что истоки хронической кардиоваскулярной патологии взрослых, в том числе ишемических поражений, берут начало в детском возрасте. В последнее время значительное

внимание уделяется транзиторной ишемии миокарда, которая является вариантом постгипоксического синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы в раннем неонатальном периоде [1, 2]. Важность проблемы обусловлена существенной распространенностью синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы (по данным разных авторов, от 32 до 70% у детей с гипоксией), высокой вероятностью формирования стойких структурных изменений миокарда, нарушений сердечного ритма и проводимости, риском развития синдрома внезапной смерти [3–6]. Транзиторная ишемия миокарда определяется сложным комплексом функциональных, метаболических и гемодинамических нарушений, однако к основным патогенетическим механизмам развития клинически значимой ишемии миокар-

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Лебедеко Александр Анатольевич – д.м.н., доцент, зав. кафедрой детских болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета

Тараканова Татьяна Дмитриевна – к.м.н., доцент кафедры детских болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета

Козырева Татьяна Борисовна – к.м.н., доцент кафедры детских болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета

Левчин Артем Михайлович – ассистент кафедры детских болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета

Аверкина Лидия Александровна – ассистент кафедры детских болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета

344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

да относят повышение активности кардиоспецифических ферментов, ухудшение энергетического обмена с резким снижением образования макроэргических соединений в кардиомиоцитах, пейсмерных клетках, гиперкатахоламинемии, ухудшение реологических свойств крови [7–9]. Изучению функции сократимости при синдроме дезадаптации сердечно-сосудистой системы посвящено достаточное количество работ [10–12]. Однако известно, что диастолическая дисфункция миокарда нередко предшествует систолической, являясь доклиническим маркером сердечной недостаточности [16, 17]. Изучению диастолической функции у новорожденных и вопросам оценки нарушений процесса релаксации миокарда у детей с поражением кардиальных структур в условиях перенесенной гипоксии посвящены единичные исследования [1, 14, 15].

**Цель работы** – изучение динамики клинических, электрокардиографических и эхокардиографических параметров на протяжении первого года жизни у детей с разным сроком гестации, имеющих в анамнезе транзиторную ишемию миокарда.

#### Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 46 детей с транзиторной ишемией миокарда гипоксического генеза, из которых были сформированы две основные группы. В 1-ю группу вошли 22 недоношенных новорожденных со сроком гестации 32–37 нед, 2-ю группу составили 24 доношенных ребенка с гестационным возрастом 38–40 нед. В контрольную группу были включены 20 здоровых новорожденных, родившихся физиологическим путем при сроке гестации 38–40 недель, массой более 2500 г. Диагноз транзиторной ишемии миокарда был поставлен в соответствии с общепринятыми критериями [4, 5]. Критерии исключения: дети с врожденными аномалиями сердца, генетическими и хромосомными синдромами, острыми заболеваниями с вовлечением сердечно-сосудистой системы в течение периода наблюдения.

Анализировали клинические симптомы и данные инструментального обследования, проведенного в раннем неонатальном периоде (3–5-е сутки жизни), повторно в динамике на втором месяце жизни (32–43 дня) и в 12–14 мес жизни. Регистрировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях, проводили ультразвуковое исследование сердца на аппарате VIVID-3 датчиком 5–7 МГц с использованием стандартных методик в одно-, двумерном режимах и доплерометрии в ИВ (импульсно-волновое) и ЦДК (цветовое доплеровское картирование) режимах. Осуществляли оценку планиметрических параметров сердца: размер левого предсердия, конечный диастолический и систолический размеры левого желудочка, приточный размер правого желудочка; размер правого предсердия, диаметры корня аорты и ствола легочной артерии, толщина межжелудочковой перегородки

и задней стенки левого желудочка в диастолу. Состояние систолической функции левого желудочка оценивали по величинам ударного, минутного объемов крови, фракции выброса и укорочения сердечного индекса. Оценка диастолической функции левого желудочка проводилась при частоте синусового ритма, позволяющей идентифицировать два пика движения клапанных створок митрального клапана. Оценивали скоростные и временные параметры трансмитрального кровотока в режиме импульсно-волновой доплерометрии: максимальную скорость раннего диастолического наполнения желудочка, максимальную скорость кровотока в систолу предсердия, отношение данных скоростей, время замедления раннего диастолического наполнения, время изоволюметрического расслабления.

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационного анализа с использованием *t*-критерия Стьюдента и непараметрическим методом Манна–Уитни. Различия между двумя выборками считали достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

По данным анамнеза выявили, что средний возраст матерей обследованных детей в контрольной группе составил  $24 \pm 4,4$  года, в группах новорожденных, имеющих транзиторную ишемию миокарда, –  $25 \pm 7,2$  года. В 1-й группе 22% матерей были моложе 18 лет и старше 30 лет. Неблагоприятные факторы риска антенатального периода у матерей пациентов 1-й и 2-й групп представлены следующим образом: анемия – 18 (39,1%) случаев, гестозы – 17 (38,6%), угроза прерывания беременности – 19 (41,3%), инфекции (ОРВИ, колыпит, пиелонефрит) – 15 (32,6%), ожирение 2–3-й степени – 11 (23,9%), венозная недостаточность – 8 (17,4%), артериальная гипотензия и гипертензия – 16 (35,5%). Вредные привычки у матерей отмечены в 14 (30,4%) случаях. Отягощенный наследственный анамнез по патологии сердечно-сосудистой системы констатировали у 19 (41,3%) матерей. Хроническая гипоксия плода была выявлена у 12 детей из 1-й группы и у 11 из 2-й (54,5 и 45,8 % соответственно). В состоянии асфиксии средней тяжести родились 24 (52%) новорожденных, тяжелой – 10 (21,7%). Синдром дыхательных расстройств I–II степени отмечался у 14 (30,4 %) детей.

Анализ клинических проявлений транзиторной ишемии миокарда показал, что в раннем неонатальном периоде они были однотипны, но отличались большей степенью выраженности у детей 1-й группы. При кормлении, крике, плаче наблюдались внезапные приступы беспокойства с преходящими нару-

\* Здесь и далее процент вычислен условно, т.к. количество детей меньше 100.

Таблица 1. Динамика ЭКГ-изменений у обследованных новорожденных с транзиторной ишемией миокарда (абс./%)  
Dynamics of ECG changes in the examined infants with TIM (abs./%)

Характер ЭКГ-изменений	Контрольная группа (n=20)		1-я группа (n=22)		2-я группа (n=24)	
	1-е	2-е	1-е	2-е	1-е	2-е
	обследование		обследование		обследование	
Изменения конечной части желудочкового комплекса: снижение, уплощение, инверсия зубца T, изменение позиции ST	1/15	–	15/68*	8/36,4	9/37,5*,**	6/25
Синусовая тахикардия/аритмия	5/25	4/20	12/55*	9/41	7/29*,**	5/20,8
Синусовая брадикардия/ аритмия	–	–	6/27*	2/9	4/16,7*	1/4,2
Миграция водителя ритма, предсердный ритм	–	–	6/27*	3/14	2/8,3*,**	2/8,3
Экстрасистолия, суправентрикулярная тахикардия	–	–	5/23*	1/4,5	2/8,3*,**	–
Экстрасистолия желудочковая	–	–	1/4,5	–	–	–
AV блокада I степени	–	–	3/14*	2/9	1/4,2	–
Блокада ПНПГ	8/40	7/35	7/31	7/31	6/25	6/25
Блокада ЛНПГ	–	–	1/4,5	1/4,5	–	–
ЭКГ признаки перегрузки ЛЖ	–	–	5/23*	3/14	2/8,3*,**	–
ЭКГ признаки перегрузки ПП	–	–	5/23*	4/18,2	3/12,5*	3/12,5

Примечания. \* – Значимость различий (при  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля; \*\* – по сравнению с 1-й группой. AV – атриовентрикулярная блокада; ПНПГ – правая ножка пучка Гиса; ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса; ЛЖ – левый желудочек; ПП – правое предсердие.

шениями периферического кровотока I–II степени в виде бледности, акроцианоза, «мраморности» кожных покровов, похолодания конечностей. Наряду с этим, отметили тахипноэ в 18 (39,1 %) случаях, снижение звучности I тона и акцентуацию II тона сердца над легочной артерией у 24 (52,2%) детей. Расширение границ относительной сердечной тупости влево достоверно чаще констатировали у детей 1-й группы по сравнению со 2-й группой: у 14 (63,6%) и 7 (29,2%) соответственно ( $p < 0,05$ ).

По данным анализа ЭКГ установили, что частота сердечных сокращений у детей контрольной и 2-й групп ( $148,8 \pm 9,0$ ;  $151 \pm 7,2$  в минуту соответственно) достоверно выше, чем у недоношенных с транзиторной ишемией миокарда ( $123,5 \pm 3,9$  в минуту;  $p < 0,05$ ). При повторных исследованиях выявленная разница нивелировалась. Важным, на наш взгляд, является факт, что независимо от частоты сердечных сокращений в основных группах длительность скорректированного интервала Q-T превышала норму. Анализируя направление электрической оси сердца, выявили, что у всех детей контрольной группы регистрируется правограмма в диапазоне угла  $\alpha$  от  $+112^\circ$  до  $+126^\circ$ . Достоверные различия между группами (8 недоношенных и 11 доношенных новорожденных; ( $p < 0,05$ ) определили в отношении ЭКГ- признаков систолической перегрузки левого желудочка: отсутствие физиологической правограммы (величина угла  $\alpha$  распределялась в пределах от  $+82^\circ$  до  $+91^\circ$ ), увеличение амплитуды зубца R в отведениях aVL,  $V_3-V_6$  с дискордантным зубцом T. Изменения процесса

реполяризации также достоверно чаще встречались у пациентов 1-й группы в сравнении со 2-й группой: у 15 (68,1%) и 9 (37,5%) соответственно ( $p < 0,05$ ). Отметили снижение амплитуды или интерверсию зубцов T в левых прекардиальных отведениях, изменение положения сегмента ST в двух и более грудных отведений.

Достоверные различия в группах выявлены в отношении полиморфных нарушений ритма (табл. 1). Так, частота встречаемости нотопных (синусовая тахи-, брадиаритмия), гетеротопных (экстрасистолия, миграция водителя ритма) нарушений функции автоматизма в 1-й группе варьировала от 50 до 67%, во 2-й группе – от 30 до 40%, в контрольной группе не превышала 20%. У 5 (22,7%) детей 1-й группы фиксированы приступы суправентрикулярных пароксизмов.

Обследование, проведенное через 1–1,5 мес, показало, что, несмотря на положительную динамику, отдельные клинические проявления транзиторной ишемии миокарда сохранялись у 7 (31,8%) детей из 1-й и у 5 (20%) пациентов 2-й группы. ЭКГ-признаки ишемии миокарда были более стабильными в группе недоношенных детей, где нормализация функции синусового узла выявлена лишь у 9 (41%) детей. Нарушения реполяризации сохранялись в 8 (36,4%) случаях в 1-й группе и в 6 (25%) случаях во 2-й группе (см. табл.1). Обследование, проведенное в динамике в 12–14 мес жизни, показало стабильность отдельных реполяризационных изменений у 5 (22,7%) детей из 1-й группы и 3 (12,5%) детей из 2-й

группы; в двух случаях эти изменения сочетались с нарушением ритма.

При сравнении морфометрических параметров сердца (табл. 2) установлены достоверные различия в отношении размеров предсердий, которые у новорожденных 1-й и 2-й групп выше в сравнении с пациентами группы контроля. Так, размер левого предсердия в 1-й группе составил  $11,24 \pm 1,14$  мм; во 2-й —  $11,32 \pm 1,09$  мм; в контрольной —  $8,22 \pm 1,02$ ;  $p < 0,05$ . Достоверных различий в величине других параметров не выявлено. Указанные тенденции сохранялись и при повторном обследовании, что, вероятно, обусловлено не только функциональным состоянием миокарда, но также и структурными особенностями сердца недоношенных и сохранением фетальных коммуникаций на фоне

перенесенной гипоксии [9, 12, 14]. По результатам 3-го наблюдения не выявлено достоверных различий в группах в отношении морфометрических параметров.

Оценка параметров систолической функции левого желудочка у детей 2-й группы не выявила достоверных различий в параметрах в сравнении с группой контроля (табл. 3). В группе недоношенных детей показатели минутного объема крови, сердечного индекса были достоверно ниже по сравнению с детьми контрольной группы как при первом, так и при повторном обследовании. Так, если фракция выброса при первом обследовании в контрольной группе составила  $77,2 \pm 3,15\%$ , то в 1-й группе — только  $62,2 \pm 3,15\%$ ;  $p < 0,05$ . Такая ситуация наблюдалась и при повторном обследовании через месяц. В 12–14 мес сохранялась

Таблица 2. Динамика морфометрических показателей сердца у обследованных детей ( $M \pm \sigma$ ). Dynamics of morphometric parameters of the heart of the surveyed children ( $M \pm \sigma$ ).

Показатель	Обследование	Контрольная группа ( $n=20$ )	1-я группа ( $n=22$ )	2-я группа ( $n=24$ )
КСР, мм	1-е	$8,17 \pm 1,04$	$7,83 \pm 1,05$	$7,92 \pm 1,04$
	2-е	$10,14 \pm 1,02$	$9,54 \pm 1,03$	$9,69 \pm 1,14$
	3-е	$15,44 \pm 1,70^{**}$	$14,14 \pm 1,71^{**}$	$15,30 \pm 1,69^{**}$
КДР, мм	1-е	$12,81 \pm 1,47$	$12,41 \pm 1,54$	$12,51 \pm 1,34$
	2-е	$16,12 \pm 2,08$	$15,12 \pm 1,88$	$15,32 \pm 1,78$
	3-е	$26,42 \pm 2,21^{**}$	$25,3 \pm 2,11^{**}$	$26,2 \pm 2,11^{**}$
ЛП, мм	1-е	$8,22 \pm 1,02$	$11,24 \pm 1,14^*$	$11,32 \pm 1,09^*$
	2-е	$10,45 \pm 1,30$	$12,94 \pm 1,30^*$	$12,34 \pm 1,3^*$
	3-е	$15,83 \pm 1,44^{**}$	$16,13 \pm 1,44^{**}$	$15,74 \pm 1,25^{**}$
АО (восх.), мм	1-е	$8,46 \pm 0,53$	$7,36 \pm 0,51$	$8,26 \pm 0,41$
	2-е	$8,93 \pm 0,34$	$8,53 \pm 0,48$	$8,93 \pm 0,47$
	3-е	$12,93 \pm 0,35^{**}$	$12,03 \pm 0,49^{**}$	$12,33 \pm 0,59^{**}$
ЛА, мм	1-е	$7,24 \pm 0,43$	$6,24 \pm 0,53$	$6,94 \pm 0,56$
	2-е	$8,09 \pm 0,55$	$7,09 \pm 0,45$	$7,88 \pm 0,45$
	3-е	$12,83 \pm 1,02^{**}$	$10,83 \pm 1,04^{**}$	$10,93 \pm 1,14^{**}$
Т <sub>мжп</sub>	1-е	$3,73 \pm 1,03$	$3,25 \pm 1,04$	$3,45 \pm 1,24$
	2-е	$3,70 \pm 0,21$	$3,43 \pm 0,27$	$3,53 \pm 0,18$
	3-е	$4,11 \pm 0,36$	$3,72 \pm 0,36$	$4,12 \pm 0,36$
ПЖ, мм	1-е	$9,54 \pm 1,12$	$9,24 \pm 1,08$	$9,64 \pm 1,05$
	2-е	$11,22 \pm 1,04$	$10,12 \pm 1,01$	$11,17 \pm 1,12$
	3-е	$12,97 \pm 0,83$	$12,67 \pm 0,70$	$12,67 \pm 0,73$
ПП, мм	1-е	$11,23 \pm 0,92$	$12,54 \pm 0,89^*$	$11,64 \pm 0,87$
	2-е	$13,34 \pm 1,04^{**}$	$15,97 \pm 1,14^*$	$15,41 \pm 1,08^*$
	3-е	$17,72 \pm 1,65^{**}$	$16,32 \pm 1,24$	$16,95 \pm 1,43$

Примечание. \* — Значимость различий (при  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля; \*\* — по сравнению с предшествующим исследованием.

ЛП — переднезадний размер левого предсердия; КДР — конечный диастолический размер левого желудочка; КСР — конечный систолический размер левого желудочка; ПЖ — приточный размер правого желудочка; ПП — переднезадний размер правого предсердия; АО — диаметр восходящего отдела аорты; Т<sub>мжп</sub> — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ЛА — ствол легочной артерии.

**Таблица 3. Динамика показателей систолической функции у обследованных детей ( $M \pm \sigma$ ). Dynamics of indicators of systolic function in children surveyed ( $M \pm \sigma$ ).**

Показатель	Обследование	Контрольная группа (n=20)	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=24)
УО, мл	1-е	4,03±1,15	3,33±1,15	3,69±1,15
	2-е	6,30±1,22*	5,20±1,02#	5,51±1,14#
	3-е	17,82±3,12#	15,82±3,83#	16,82±3,83#
ЧСС, в мин	1-е	147,58±7,02	132,58±4,9*	148,82±9,0
	2-е	144,48±8,44	142,48±7,40	147,48±9,11
	3-е	124,75±3,38#	127,59±3,28#	122,89±4,38#
МО, мл/мин	1-е	0,64±0,15	0,48±0,16*	0,55±0,16
	2-е	0,86±0,21	0,64±0,25*	0,75±0,16#
	3-е	2,17±0,43*	1,92±0,41#	2,29±0,41#
СИ, л/мин×м <sup>2</sup>	1-е	3,91±1,20	3,01±1,40*	3,51±1,20
	2-е	4,37±0,95	3,77±0,93*	4,14±1,37
	3-е	5,57±0,66#	5,26±0,68#	5,43±0,75#
ФВ, %	1-е	77,2±3,15	62,2±3,15*	68,2±3,25**
	2-е	75,54±2,63	65,54±2,63*	72,14±3,43
	3-е	74,45±3,37	68,45±3,67	71,51±3,37

*Примечание.* \* – Значимость различий (при  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля; \*\* – по сравнению с первой группой; # – по сравнению с предшествующим исследованием. УО – ударный объем крови; ЧСС – частота сердечных сокращений; МО – минутный объем крови; СИ – сердечный индекс; ФВ – фракция выброса.

**Таблица 4. Динамика показателей диастолической функции левого желудочка у обследованных детей ( $M \pm \sigma$ ). Dynamics of diastolic function of the left ventricle in children surveyed ( $M \pm \sigma$ ).**

Показатель	Контрольная группа		1-я группа		2-я группа	
	2-е	3-е	2-е	3-е	2-е	3-е
	обследование		обследование		обследование	
$V_{\max}(E)$ , см/с	95,03±9,34	118,5±5,73#	78,3±8,25*	90,7±7,66*,#	92,40±10,31**	112,7±8,73**,#
$V_{\max}(A)$ , см/с	68,21±8,64	67,14±6,88	71,05±9,7*	68,1±6,87	74,08±9,7	66,11±6,87
$E/A$	1,47±0,12	1,56±0,19	1,09±0,14*	1,25±0,18	1,15±0,12*	1,62±0,1#
IVRT, мс	44,17±2,88	48,95±3,90	57,43±3,56*	50,15±2,93	51,65±3,50	50,44±3,80

*Примечание.* \* – Значимость различий (при  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля; \*\* – по сравнению с 1-й группой; # – по сравнению с предшествующим исследованием.  $V_{\max}(E)$  – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка;  $V_{\max}(A)$  – максимальная скорость в систолу предсердия,  $E/A$  – отношение данных скоростей; IVRT – время изоволюметрического расслабления.

выявленная тенденция без достоверных различий в группах. За весь период наблюдения в пределах одной группы достоверные однонаправленные изменения отмечались в отношении таких показателей, как частота сердечных сокращений, минутный и ударный объемы.

Учитывая особенности функционирования синусового узла на фоне гипоксии и искусственной респираторной поддержки в первые дни жизни детей с синдромом дезадаптации сердечно-сосудистой системы, мы сочли нецелесообразным определение диастолических параметров для сравнительного анализа на данном этапе. В табл. 4 представлены показатели диастолической функции в динамике. Так, скорость

трансмитрального потока в фазы быстрого и медленного пассивного наполнения оказалась достоверно ниже у детей с транзиторной ишемией миокарда в обеих группах по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ) при исследовании в конце неонатального периода и повторно через год наблюдения. Отмеченное снижение показателя скорости потока в фазу активного наполнения систолы предсердий не имело статистических различий в сравнении со здоровыми детьми. Достоверными оказались изменения отношения данных скоростей ( $E/A$ ) в группе недоношенных детей в сравнении с контрольной ( $p < 0,05$ ). В отношении периода изоволюметрического расслабления (IVRT), который, как известно, является энергоза-

висимым, обнаружены следующие изменения. Как в 1-й, так и во 2-й групп отмечено удлинение данной фазы диастолы, но достоверно значимым это различие в сравнении с группой контроля было только у недоношенных детей при исследовании через месяц после эпизода транзиторной ишемии миокарда ( $44,17 \pm 2,88$  и  $57,43 \pm 3,56$  мс;  $p < 0,05$ ). Показатель IVRT у детей 1-й группы составил  $57,43 \pm 3,56$  мс, что достоверно продолжительнее этого показателя в группе контроля ( $44,17 \pm 2,88$  мс;  $p < 0,05$ ).

Проведена индивидуальная оценка диастолических параметров, которая позволила определить количество детей с нарушением процесса релаксации. Среди детей 1-й группы у 7 (31,8%), а во 2-й группе у 5 (20,8%) развивалась диастолическая дисфункция 1-го типа в виде сохранения высокой скорости кровотока в фазу систолы предсердий по сравнению с фазами диастолического раннего наполнения (А). Такая кардиодинамическая ситуация сохранялась

и через год у пациентов 1-й и 2-й групп в 13,6 и 8,3% соответственно.

Таким образом, в ходе динамического наблюдения установлено, что у некоторых детей на протяжении первого года жизни сохраняются последствия перенесенной постгипоксической дисфункции миокарда. По степени выраженности и длительности кардиогемодинамические изменения зависят от гестационного возраста. К наиболее стабильным нарушениям относится комплекс ЭКГ-признаков изменений процесса реполяризации в сочетании с диастолической дисфункцией 1-го типа. Это диктует необходимость диспансерного наблюдения и метаболической коррекции в течение года у детей с транзиторной ишемией миокарда. Ранняя диагностика и своевременная терапия могут стать важнейшим фактором снижения частоты и тяжести кардиальных последствий в старшем возрасте.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Гнусаев С.Ф., Шибаев А.Н., Федерякина О.Б. Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию. Педиатрия 2006; (1): 9–14. [Gnusaev S.F., Shibaev A.N., Federjakina O.B. Cardiovascular disorders in neonates with perinatal hypoxia. *Pediatriya* 2006; (1): 9–14. (in Russ)].
2. Прахов А.В. Неонатальная кардиология. Н. Новгород: Издательство Нижегородской госмедакадемии, 2008; 388. [Prahov A.V. Neonatal Cardiology N. Novgorod: Izdatel'stvo Nizhegorodskoj gosmedakademii, 2008; 388. (in Russ)].
3. Симонова Л.В., Котлукова Н.П., Гайдуклова Н.В., Ерофеева М.Е., Карпова О.Я. Постгипоксическая дезадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2001; 46: (2): 8–12. [Simonova L.V., Kotlukova N.P., Gaidukova N.V., Yerofeyeva M.E., Karpova O.Y. The posthypoxic disadaptable of cardiovascular system in neonates. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2001; 46: (2): 8–12. (in Russ)].
4. Школьников М.А., Кравцова Л.А., Березницкая В.В. Тахикардии у детей первого года жизни. Педиатрия 2012; 91: (3): 90–99. [Shkol'nikova M.A., Kravcova L.A., Berезnickaja V.V. Tachycardia in children of the first year of life. *Pediatriya* 2012; 91: (3): 90–99. (in Russ)].
5. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии. Под. ред А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, И.В. Давыдовой. М. ПедиатрЪ 2013; 117–131. [The modern approaches to prevention, diagnosis and treatment of bronchodilators-pulmonary dysplasia. A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, I.V. Davydova (eds). Moscow: *Pediatr* 2013; 117–131. (in Russ)].
6. Лебеденко А.А., Касьян М.С., Носова Е.В., Козырева Т.Б. Варианты постгипоксического синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы новорожденных с различным сроком гестации. Актуальные вопросы педиатрии. Научно-практическая конференция педиатров Юга России. Ростов н/Д, 2014; 133–136. [Lebedenko A.A., Kas'jan M.S., Nosova E.V., Kozyreva T.B. The options of posthypoxic syndrome disadaptation of cardiovascular system in neonates with different gestational age. Actual issues of pediatrics. Scientific practical conference of pediatricians South Russia. Rostov n/D, 2014; 133–136. (in Russ)].
7. Крючко Д.С., Мурашко Е.В., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных с респираторной патологией. *Вопр практич педиатр* 2008; 3: (5): 92–96. [Kryuchko D.S., Murashko E.V., Antonov A.G., Baibarina E.N. Transient myocardial ischemia in neonates with respiratory disorders. *Vopr praktich pediatri* 2008; 3: (5): 92–96. (in Russ)].
8. Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б., Касьян М.С. Клинико-анамнестические особенности и состояние внутрисердечной гемодинамики у новорожденных с синдромом дезадаптации сердечно-сосудистой системы. Медицинский вестник Юга России 2011; (3): 65–67. [Tarakanova T.D., Kozyreva T.B., Kas'jan M.S. Clinical and medical history characteristics and condition of intracardiac hemodynamics in neonates with syndrome of disadaptation of cardiovascular system. *Medicinskij vestnik YUga Rossii* 2011; (3): 65–67. (in Russ)].
9. Jedeikin R., Primhak A., Shenan A.T., Swyer P.R. Serial electrocardiographic changes in term neonates with high oxygen requirements. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; (78): 105–108.
10. Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б. ЭКГ-параметры и состояние гемодинамики у недоношенных новорожденных с различным сроком гестации. Фундаментальные исследования 2012; (8): 435–439. [Tarakanova T.D., Kozyreva T.B. The ECG-parameters and hemodynamics in preterm neonates with different gestational age. *Fundamental'nye issledovaniya* 2012; (8): 435–439. (in Russ)].
11. Ciccone M.M., Scicchitano P., Zito A., Gesualdo M., Sassara M., Calderoni G., Di Mauro F. et al. Different functional cardiac characteristics observed in term/preterm neonates by echocardiography and tissue doppler imaging. *Early Hum Dev* 2011; 87: (8): 555–558. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.04.012.
12. Виноградова И.В., Иванов Д.О. Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных. Артериальная гипертензия 2013; 19: (4): 343–347. [Vinogradova I.V., Ivanov D.O. The transient myocardial ischemia in newborn. *Arteri'naya gipertenziya* 2013; 19: (4): 343–347. (in Russ)].
13. Штегман О.А., Терещенко Ю.А. Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса? Кардиология 2004; 44: (2): 82–86. [Shtegman O.A., Tereshhenko Yu. A. Systolic and

diastolic left ventricular dysfunction distinct types of heart failure or the two sides of the same process? *Kardiologiya* 2004; 44: (2): S82–86. (in Russ)]

14. *Бойченко А.Д., Сенаторова А.В., Гончар М.А., Кондратова И.Ю.* Типы диастолической дисфункции желудочков сердца у новорожденных в ранний неонатальный период. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии* 2014; 5: (3): 10–16. [Vojchenko A.D., Senatorova A. V., Gonchar M. A., Kondratova I. Yu. Types of diastolic dysfunction of the heart ventricles in neonates-dennyh in the early neonatal period. *ezhdunarodnyj zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii* 2014; 5: (3): 10–16. (in Russ)]
15. *Тарасова А.А., Филюшкина М.Н., Ефимов М.С., Чабайдзе Ж.Л.* Ультразвуковая оценка морфофункционально-го состояния сердца у недоношенных детей в течение первого года жизни. *Вестник РНЦПР* 2013; (13): 55–58. [Tarasova A.A., Filjushkina M.N., Efimov M.S., Chabaidze Zh.L. Ultrasound assessment of morphofunctional heart condition in preterm children during the first year of life. *Vestnik RNCR* 2013; 55–58. (in Russ)].
16. *Черкасов Н.С.* Особенности патологии сердца у новорожденных и детей раннего возраста. Астрахань, 2003; 212. [Cherkasov N.S. The features of heart disease in neonates and children of early age. *Astrahan'*, 2003; 212. (in Russ)].
17. *Condò M., Evans N., Bellù R., Kluckow M.* Echocardiographic assessment of ductal significance: retrospective comparison of two methods. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97: (1): 35–38. DOI: 10.1136/adc.2010.207233.

Поступила 30.11.16

Received 2016.11.30

*Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить*

*The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported*

## Алгоритм топической электрокардиографической диагностики желудочковых аритмий у детей

О.В. Елисеева, М.А. Школьникова, В.В. Березницкая, С.А. Термосесов, И.А. Ковалев

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

## An algorithm for topical electrocardiographic diagnosis of ventricular arrhythmias in children

O.V. Eliseeva, M.A. Shkolnikova, V.V. Berezniatskaya, S.A. Termosov, I.A. Kovalev

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

Для создания алгоритма топической диагностики проведен анализ поверхностной ЭКГ 243 детей (из них 139 мальчиков) с желудочковой аритмией. Возраст детей составил от 5 до 17 лет (средний возраст  $13,4 \pm 3,1$  года). Выявленные ЭКГ-особенности были сопоставлены с результатами эндокардиального картирования и радиочастотной абляции. На основании наиболее информативных критериев разработан алгоритм ЭКГ-диагностики желудочковых аритмий у детей, позволяющий определить локализацию очага аритмии до проведения интервенционного лечения. Наиболее информативными ЭКГ-характеристиками для топической диагностики желудочковых аритмий у детей являлись: морфология *QRS* комплекса в  $V_1$  отведении и длительность *QRS* комплекса в  $V_2$  отведении. В качестве дополнительных характеристик предложено использовать: морфологию *QRS* комплекса в I отведении, длительность *QRS* комплекса во II отведении, амплитуду зубца *R* в III отведении и соотношение амплитуд зубцов *R/S* в  $V_3$  отведении. Алгоритм ЭКГ-диагностики желудочковых аритмий у детей позволяет с точностью до 90 % предположить локализацию аритмогенного очага и проводить направленное эндокардиальное картирование, что уменьшает длительность процедуры радиочастотной абляции и обеспечивает снижение рентгенологической нагрузки на ребенка и персонал.

**Ключевые слова:** дети, желудочковая аритмия, электрокардиография, внутрисердечное электрофизиологическое исследование, радиочастотная абляция.

**Для цитирования:** Елисеева О.В., Школьникова М.А., Березницкая В.В., Термосесов С.А., Ковалев И.А. Алгоритм топической электрокардиографической диагностики желудочковых аритмий у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 60–68. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–60–68

To develop a topical diagnostic algorithm, the authors analyzed surface ECG in 243 children, including 139 boys, with ventricular arrhythmia. The children's age was 5 to 17 years (mean  $13.4 \pm 3.1$  years). The found ECG features were compared with the results of endocardial mapping and radiofrequency ablation. Based on the most informative criteria, the authors developed an algorithm for the ECG diagnosis of ventricular arrhythmias in children, which could locate the arrhythmia focus prior to interventional treatment. The most informative electrocardiographic characteristics for the topical diagnosis of ventricular arrhythmias in children were the morphology of the QRS complex in lead  $V_1$  and its duration in lead  $V_2$ . The morphology of the QRS complex in lead I, its duration in lead II, the amplitude of the R wave in lead III, and the ratio of R/S wave amplitudes in lead  $V_3$  were proposed to be used as additional characteristics. The algorithm for the ECG diagnosis of ventricular arrhythmias in children makes it possible to assume the localization of the arrhythmogenic focus with an accuracy of 90% and to carry out a directed endocardial mapping, which reduces the duration of radiofrequency ablation and the radiological burden sustained by the child and the staff.

**Key words:** children, ventricular arrhythmia, electrocardiography, intracardiac electrophysiological examination, radiofrequency ablation

**For citation:** Eliseeva O.V., Shkolnikova M.A., Berezniatskaya V.V., Termosov S.A., Kovalev I.A. An algorithm for topical electrocardiographic diagnosis of ventricular arrhythmias in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62: (1): 60–68 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–60–68

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Елисеева Ольга Владимировна – детский кардиолог клинко-реабилитационного отделения Детского научно-практического центра нарушений сердечного ритма НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Школьникова Мария Александровна – д.м.н., проф., рук. Детского научно-практического центра нарушений сердечного ритма, научн. рук. НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Березницкая Вера Васильевна – к.м.н., зав. клинко-реабилитационным отделением Детского научно-практического центра нарушений сердечного ритма НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Термосесов Сергей Артурович – зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции Детского научно-практического центра нарушений сердечного ритма НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Ковалев Игорь Александрович – д.м.н., проф., рук. отдела детской кардиологии и аритмологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева 125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

Важной задачей клинической аритмологии является разработка неинвазивных методов предоперационной топической диагностики желудочковых аритмий с целью проведения направленного эндокардиального картирования и уменьшения времени флюороскопии во время внутрисердечного электрофизиологического исследования и радиочастотной абляции. «Золотым стандартом» определения локализации очага аритмии служит инвазивное электрофизиологическое исследование. Оно позволяет выявить механизм аритмии, детально охарактеризовать аритмогенную зону и процесс распространения возбуждения по миокарду [1, 2]. Однако анализ морфологии желудочковых экстрасистол, зарегистрированных на поверхностной ЭКГ, также дает возможность

с высокой степенью вероятности предполагать локализацию аритмогенной зоны.

В настоящее время существуют алгоритмы ЭКГ-диагностики желудочковых нарушений ритма, позволяющие определить локализацию аритмогенного фокуса с точностью до 97% [3–10]. Наиболее информативными ЭКГ-критериями топической диагностики желудочковых аритмий являются следующие: морфология *QRS* в стандартных отведениях и в  $V_1$ – $V_2$  грудных отведениях, локализация переходной зоны, электрическая ось сердца на эктопическом ритме. Следует отметить, что все исследования проведены в относительно небольших группах взрослых пациентов, которые часто имеют сопутствующие заболевания сердца. В педиатрической практике с целью определения очага желудочковой аритмии можно использовать алгоритм, предложенный S. Kamakura и соавт. [3], имеющий диагностическую точность 63% [11]. Относительно невысокая диагностическая точность данного алгоритма может быть связана с особенностями ЭКГ в различные возрастные периоды и обусловлена физиологическими изменениями сердечно-сосудистой системы, на которые оказывает влияние изменение размеров тела, положение сердца в грудной клетке, соотношение размеров камер сердца и особенности влияния вегетативной нервной системы в различные периоды развития ребенка [12]. Таким образом, крайне актуальным для клинической практики является усовершенствование топической диагностики желудочковых аритмий у детей с учетом их возрастных особенностей.

Целью настоящего исследования явилась разработка алгоритма топической ЭКГ-диагностики желудочковых аритмий у детей.

### Характеристика детей и методы исследования

Для создания алгоритма топической диагностики желудочковых аритмий проведен анализ ЭКГ 243 больных с желудочковыми нарушениями ритма, которым в период с января 2008 г. по декабрь 2012 г. проведено инвазивное электрофизиологическое исследование сердца, радиочастотная абляция аритмогенного очага. Возраст детей колебался от 5 до 17 лет (средний возраст  $13,4 \pm 3,1$  года), гендерный состав – 139 мальчиков и 104 девочки.

На поверхностной ЭКГ оценивались следующие характеристики:

- электрическая ось сердца;
- морфология *QRS*-комплекса и соотношение амплитуд зубцов *R* и *S* в стандартных и грудных отведениях;
- локализация переходной зоны;
- длительность *QRS*-комплекса во II стандартном и  $V_2$  грудном отведениях.

По результатам внутрисердечного инвазивного электрофизиологического исследования, радиочастотной абляции пациенты были разделены на груп-

пы в зависимости от локализации очага аритмии. В последующем были определены особенности поверхностной ЭКГ в каждой из групп. Определялась чувствительность (*Se*), специфичность (*Sp*), диагностическая точность (*As*) полученных признаков для каждой локализации. На основании наиболее информативных критериев разработан алгоритм ЭКГ-диагностики желудочковых аритмий у детей, позволяющий определить локализацию до проведения интервенционного лечения. Проверка алгоритма проводилась на ЭКГ 50 других детей в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст  $13,5 \pm 3,3$  года).

### Результаты

По данным инвазивного электрофизиологического исследования, к наиболее частым локализациям аритмогенного очага у детей относится выводной отдел правого желудочка (55,4%), левый синус Вальсальвы (16,2%), некоронарный синус Вальсальвы (3,8%), приточный отдел правого желудочка (11,5%), верхушка правого желудочка (6,5%). У 9 (3,4%) детей определялись редкие локализации или предположительно эпикардальное расположение очага аритмии в проекции устья левой коронарной артерии, которые не были включены в алгоритм в связи с невозможностью проведения сравнительного анализа при единичных наблюдениях. Также исключены из исследования 8 детей с фасцикулярными желудочковыми аритмиями из задней ветви левой ножки пучка Гиса в связи с их характерными ЭКГ-признаками.

При анализе поверхностной ЭКГ в каждой из групп были определены критерии топической диагностики желудочковых аритмий. Критерии ЭКГ-диагностики желудочковой экстрасистолии из выводного отдела правого желудочка (рис. 1):

- нормальное/вертикальное/отклонение вправо положение электрической оси сердца на экстрасистоле (угол  $\alpha$  от  $+35$  до  $+105$ );
- морфология *QRS* в I отведении переменна (*R/r/rs* или *QS* (реже));
- морфология *QRS* в  $V_1$  в виде *QS* или *RS/rS*;
- как правило, отношение  $R \leq S$  в  $V_3$  отведении;
- амплитуда зубца *R* в III отведении  $\leq 30$  мм;
- длительность комплекса *QRS* в  $V_2$  отведении 110–180 мс;
- переходная зона в  $V_3$ – $V_4$  отведении.

Критерии ЭКГ-диагностики желудочковой экстрасистолии из выводного тракта левого желудочка (левый синус Вальсальвы) (рис. 2):

- отклонение электрической оси сердца на экстрасистоле вправо ( $+90$ – $+110^\circ$ );
- морфология *QRS* в I отведении в виде *QS/rS*;
- высокоамплитудные зубцы *R* во II–III отведениях ( $R$  в III  $> 30$  мм);
- морфология *QRS* в  $V_1$  в виде *RS/rS* или *Rs* (реже);
- отношение амплитуды зубцов  $R > S$  в  $V_3$  отведении;
- длительность *QRS*-комплекса 110–180 мс;

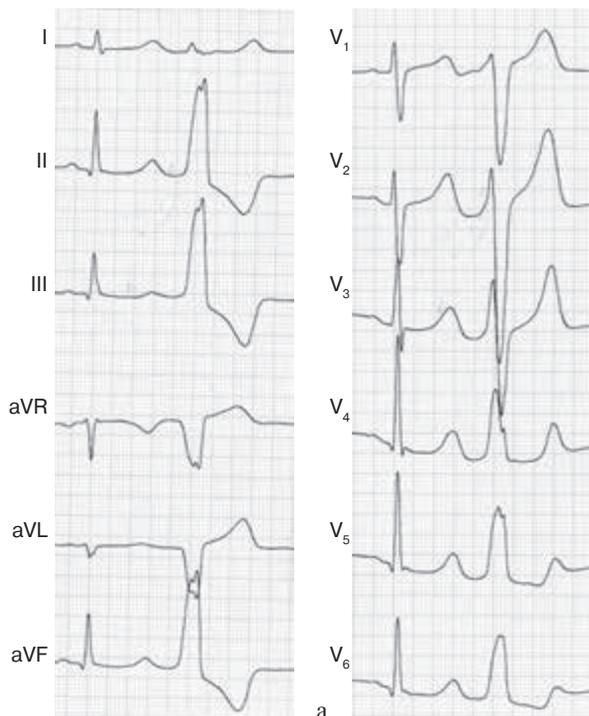


Рис. 1. Фрагменты ЭКГ ребенка 14 лет (а) и 10 лет (б).

а – желудочковая экстрасистолия из выводного отдела правого желудочка, под клапаном легочной артерии. Электрическая ось сердца на экстрасистоле  $+86^\circ$ . Низкоамплитудный зубец  $r$  в I отведении ( $r < 5$  мм). Амплитуда зубца  $R$  в III отведении  $< 30$  мм. Морфология  $QRS$ -комплекса в  $V_1$  отведении в виде  $rS$ . Отношение  $R < S$  в отведении  $V_3$ . Длительность  $QRS$  комплекса в  $V_2$  отведении 150 мс; переходная зона в  $V_3$ . (Составлено авторами.)

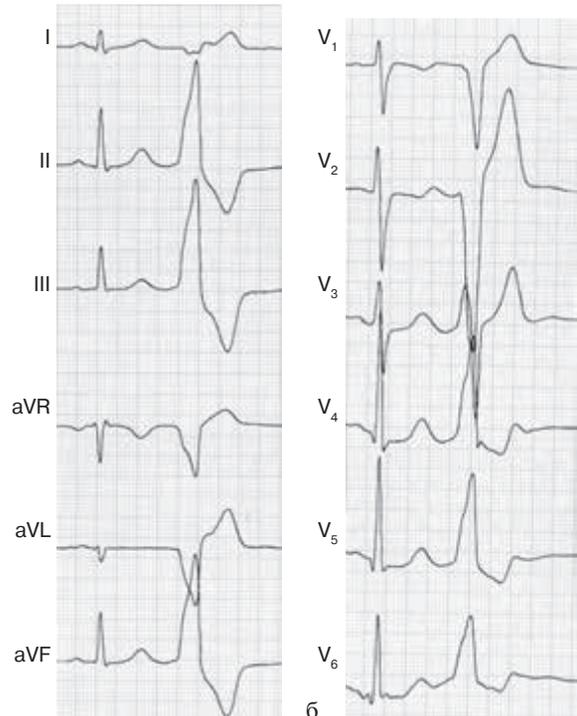
- переходная зона в  $V_2$ – $V_3$  отведениях.

Критерии ЭКГ-диагностики желудочковой экстрасистолии из выводного тракта левого желудочка (некоронарный синус Вальсальвы) (рис. 3):

- нормальное/вертикальное положение электрической оси сердца на экстрасистоле (угол  $\alpha$  от  $+35$  до  $+75^\circ$ );
- положительные зубцы  $R$ , реже  $r$  в I–III отведениях;
- длительность  $QRS$ -комплекса во II отведении  $< 120$  мс;
- морфология  $QRS$ -комплекса в  $V_1$  отведении в виде  $rS/RS$ ;
- длительность  $QRS$ -комплекса в  $V_2$  отведении 120–150 мс;
- переходная зона в  $V_3$ – $V_4$  отведениях.

Критерии ЭКГ-диагностики желудочковой экстрасистолии из приточного отдела правого желудочка (под трикуспидальным клапаном) (рис. 4):

- отклонение электрической оси сердца на экстрасистоле влево (угол  $\alpha$  от  $-10$  до  $-50^\circ$ );
- положительный зубец  $R$  в I отведениях;
- морфология  $QRS$  в  $V_1$  отведении в виде  $rS/QS$ , реже  $RS$ ;
- длительность  $QRS$ -комплекса в  $V_2$  отведении  $> 120$  мс;



б – желудочковая экстрасистолия из выводного отдела правого желудочка, заднебазальный отдел межжелудочковой перегородки. Электрическая ось сердца на экстрасистоле  $+94^\circ$ . Морфология  $QRS$ -комплекса в I,  $V_1$  отведениях в виде  $QS$ . Отношение  $R < S$  в отведении  $V_3$ . Длительность  $QRS$  комплекса в  $V_2$  отведении 150 мс; переходная зона в  $V_3$ . (Составлено авторами.)

- переходная зона в  $V_4$ – $V_5$  отведениях, может отсутствовать.

Критерии ЭКГ-диагностики желудочковой экстрасистолии из верхушки правого желудочка (рис. 5):

- отклонение электрической оси сердца на экстрасистоле влево (угол  $\alpha$  от  $-30$  до  $-65^\circ$ ) (более выражено, чем при локализации в приточном отделе правого желудочка);
- положительный зубец  $R$  в I отведении;
- морфология  $QRS$  в  $V_1$  отведении в виде  $QS$  (реже  $rS$ );
- медленное нарастание амплитуды зубца  $R$  в  $V_2$ – $V_4$  отведениях;
- длительность  $QRS$ -комплекса в  $V_2$  отведении  $\leq 120$  мс;
- переходная зона, как правило, отсутствует, может быть в  $V_5$  отведениях.

### Структура алгоритма

Значение электрической оси сердца на эктопическом комплексе послужило критерием для разделения локализаций желудочковых аритмий на начальном этапе использования алгоритма (рис. 6). Так, при горизонтальном положении электрической оси сердца или ее отклонении влево на эктопическом комплексе ( $-70^\circ \geq \alpha \leq +5^\circ$ ) аритмогенный очаг может

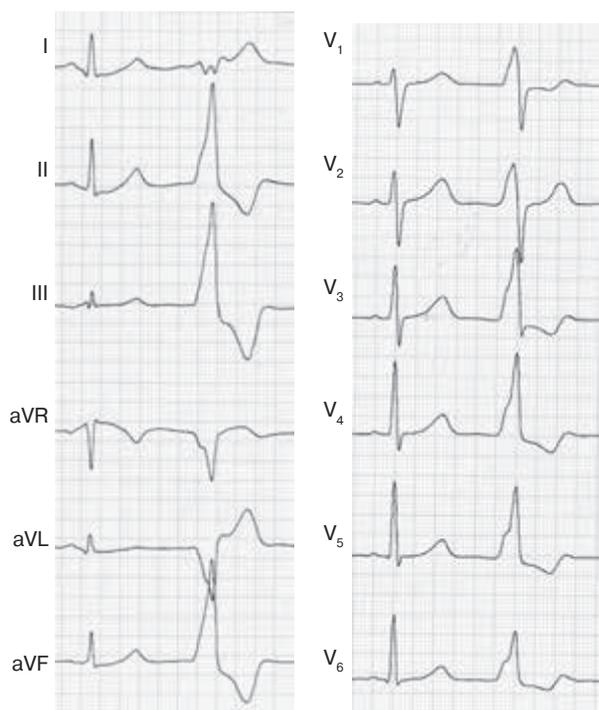


Рис. 2. ЭКГ ребенка 8 лет. Желудочковая экстрасистолия из выводного тракта левого желудочка (левый синус Вальсальвы). Электрическая ось сердца на экстрасистоле  $+96^\circ$ . Морфология QRS-комплекса в I отведении в виде QS; морфология QRS-комплекса в V<sub>1</sub> в виде RS; длительность QRS комплекса в V<sub>2</sub> отведении 160 мс; отношение R>S в V<sub>3</sub>; переходная зона в V<sub>2</sub>. (Составлено авторами.)

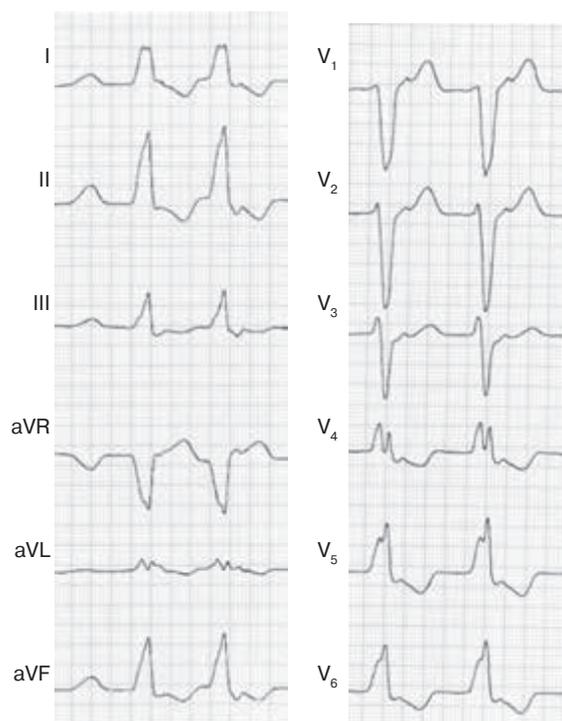


Рис. 3. ЭКГ ребенка 8 лет. Парная желудочковая экстрасистолия из выводного тракта левого желудочка (некоронарный синус Вальсальвы). Электрическая ось сердца на экстрасистоле  $+63^\circ$ . Зубец R в I–III отведениях; морфология QRS комплекса в V<sub>1</sub> отведении в виде rS. Длительность QRS комплекса 140 мс; переходная зона в V<sub>3</sub>. (Составлено авторами.)

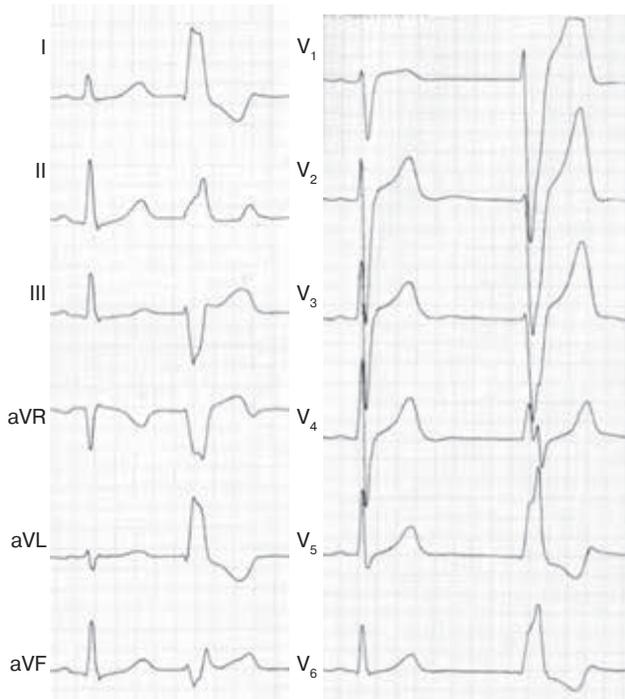


Рис. 4. ЭКГ ребенка 8 лет. Желудочковая экстрасистолия из приточного отдела правого желудочка (под трикуспидальным клапаном). Электрическая ось сердца на экстрасистоле  $-20^\circ$ . Зубец R в I отведении; морфология QRS-комплекса в V<sub>1</sub> в виде RS; длительность QRS-комплекса в V<sub>2</sub> 130 мс; переходная зона в V<sub>4</sub> отведении. (Составлено авторами.)

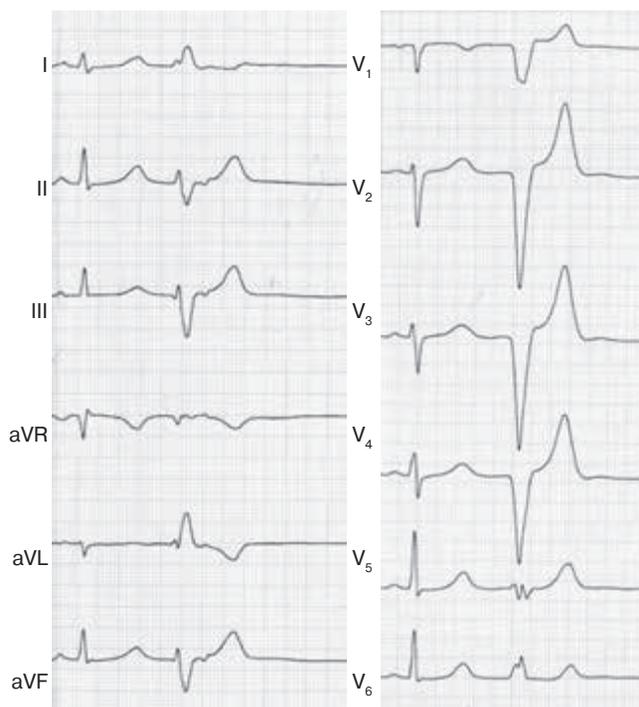


Рис. 5. ЭКГ ребенка 8 лет. Желудочковая экстрасистолия из верхушки правого желудочка. Электрическая ось сердца на экстрасистоле  $-65^\circ$ . Зубец R в I отведении, морфология QRS-комплекса в V<sub>1</sub>–V<sub>4</sub> в виде QS; длительность QRS-комплекса 110 мс; переходная зона не определяется. (Составлено авторами.)

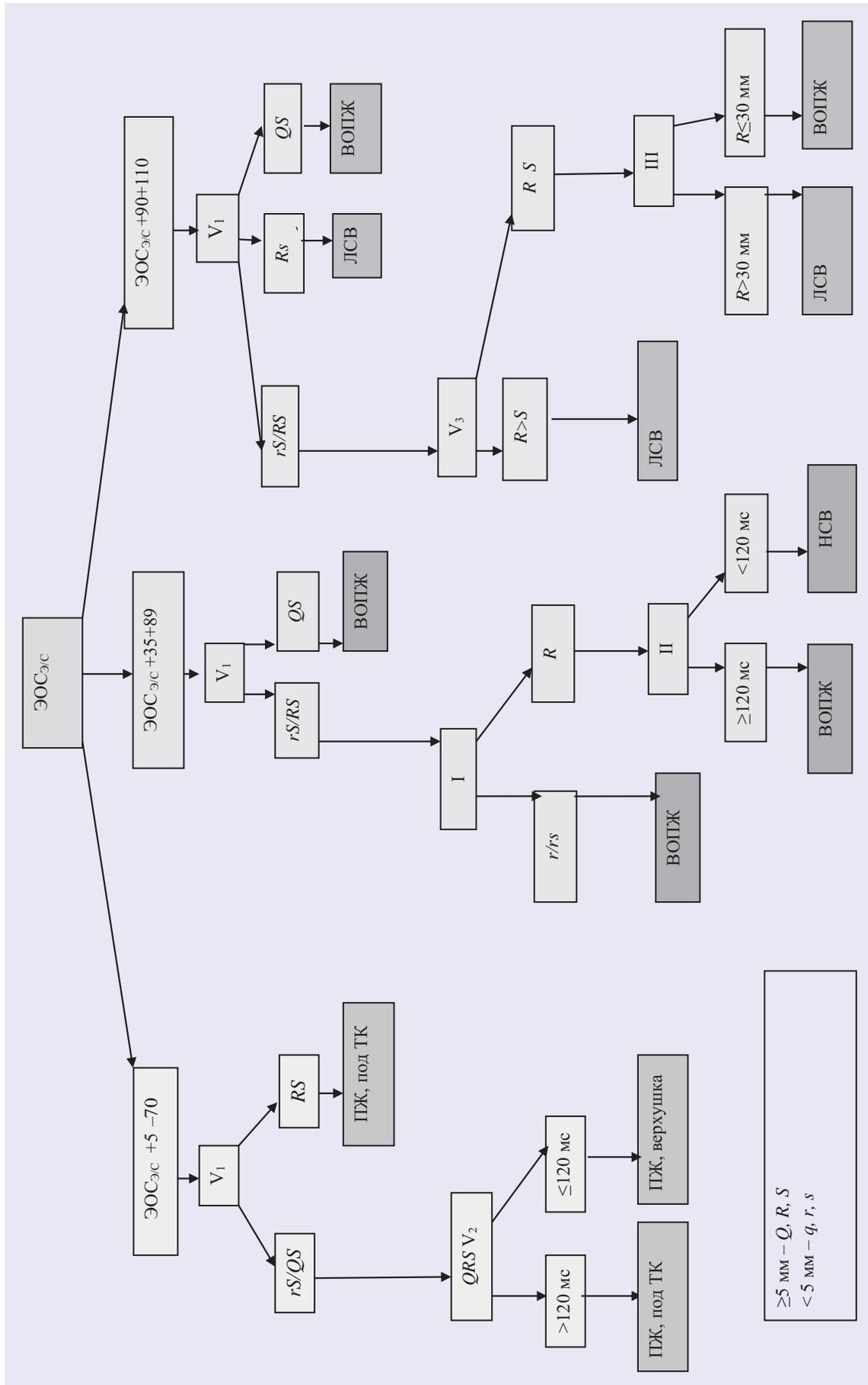


Рис. 6. Алгоритм точечной ЭКГ-диагностики желудочковых аритмий у детей. (Составлено авторами.)  
 ЭОС – электрическая ось сердца; ПЖ – правый желудочек; ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка; ЛСВ – левый синус Вальсальвы; НСВ – некоронарный синус Вальсальвы.

локализоваться в свободной стенке правого желудочка (приточный отдел правого желудочка/верхушка правого желудочка).

При анализе ЭКГ выявлено, что для дифференцировки двух локализаций возможно использовать следующие критерии: 1) морфология эктопического  $QRS$ -комплекса в  $V_1$  отведении и 2) длительность  $QRS$  в  $V_2$  отведении. Так, морфология  $RS$  в  $V_1$  отведении наблюдалась только при локализации эктопического очага в приточном отделе правого желудочка (Se, Sp, Ass – 100%). При наличии морфологии  $rS/QS$  в  $V_1$  отведении для определения локализации предложено учитывать длительность комплекса  $QRS$  в  $V_2$  отведении. При локализации в приточном отделе правого желудочка характерна достоверно большая длительность  $QRS$  в  $V_2$  отведении ( $>120$  мс) по сравнению с верхушкой правого желудочка ( $\leq 120$  мс). Сочетание ЭКГ-характеристик:  $rS/QS$  в  $V_1$  + длительность  $QRS$  в  $V_2 > 120$  мс предсказывает локализацию в приточном отделе правого желудочка, а  $rS/QS$  в  $V_1$  + длительность  $QRS$  в  $V_2 \leq 120$  мс – в верхушке правого желудочка (Se – 96,7%, Sp – 100%, Ass – 97,9%).

При нормальном или вертикальном положении электрической оси сердца на эктопическом комплексе ( $+35^\circ \geq \alpha \leq +89^\circ$ ) аритмогенный очаг может локализоваться в выводном отделе правого желудочка или некоронарном синусе Вальсальвы. Для дифференцировки этих локализаций предложено использовать следующие ЭКГ-характеристики: морфология  $QRS$ -комплекса в  $V_1$  и I отведениях, длительность  $QRS$ -комплекса во II стандартном отведении. Морфология  $QS$  в  $V_1$  отведении или сочетание  $rS/RS$  в  $V_1 + r/RS$  в I отведении предсказывали локализацию в выводном отделе правого желудочка (Se, Sp, Ass – 100%). При наличии  $rS/RS$  в  $V_1 + R$  в I отведении предложено учитывать продолжительность  $QRS$  во II отведении. Сочетание ЭКГ-характеристик  $rS/RS$  в  $V_1 + R$  в I +  $R$  во II  $\geq 120$  мс предсказывало локализацию в выводном отделе правого желудочка, а  $rS/RS$  в  $V_1 + R$  в I +  $R$  во II  $< 120$  мс – в некоронарном синусе Вальсальвы (чувствительность – 96,0%, специфичность – 60,0%, Ass – 78,0%). Более низкая значимость ЭКГ-критериев для дифференцировки выводного отдела правого желудочка (базальные отделы межжелудочковой перегородки) и некоронарного синуса Вальсальвы обусловлена их анатомически близким расположением и нередко вызывает трудности в определении точного топического диагноза.

Отклонение электрической оси сердца на эктопическом комплексе вправо ( $+90^\circ \geq \alpha \leq +110^\circ$ ) предполагает локализацию аритмогенного фокуса в выводном отделе правого желудочка или левом синусе Вальсальвы. Для дифференцировки данных локализаций предложены следующие ЭКГ-характеристики: морфология  $QRS$ -комплекса в  $V_1$  отведении, соотношение амплитуд зубцов  $R$  и  $S$  в  $V_3$  отведении и амплитуда зубца  $R$  в III отведении.

Наличие морфологии  $QS$  в  $V_1$  отведении предполагало локализацию очага в выводном отделе правого желудочка, а наличие  $RS$  – в левом синусе Вальсальвы (Se, Sp, Ass – 100%). Наличие  $rS/RS$  в  $V_1 + R > S$  в  $V_3$  указывает на локализацию в левом синусе Вальсальвы. При невыполнении данного условия ( $R \leq S$  в  $V_3$ ) предложено учитывать амплитуду зубца  $R$  в III отведении. Сочетание следующих ЭКГ-характеристик:  $rS/RS$  в  $V_1 + R \leq S$  в  $V_3 + R$  в III  $> 30$  мм указывало на локализацию в левом синусе Вальсальвы, а  $rS/RS$  в  $V_1 + R \leq S$  в  $V_3 + R$  в III  $\leq 30$  мм – в выводном отделе правого желудочка (Se – 94,9%, Sp – 82,3%, Ass – 87,8%).

Общая диагностическая точность алгоритма составила 90,0%. Для корректного применения алгоритма необходимо соблюдать следующие условия: возраст ребенка от 5 до 17 лет; электрическая ось сердца на эктопическом комплексе:  $-70^\circ \geq \alpha \leq +110^\circ$ ;  $Q, R, S$ -амплитуда зубца  $\geq 5$  мм;  $q, r, s$ -амплитуда зубца  $< 5$  мм; правильное наложение электродов на грудную клетку.

В таблице представлены наиболее значимые сочетания ЭКГ-характеристик для различных локализаций желудочковых аритмий и их диагностическая значимость. При анализе ЭКГ отмечено, что эпикардальное расположение очага в проекции устья левой коронарной артерии не имеет отличительных ЭКГ-признаков по сравнению с локализацией в левом синусе Вальсальвы, что может быть причиной неверного определения локализации очага аритмии. Однако в связи с единичными наблюдениями проведение сравнительного анализа невозможно. Также важное значение имеет неправильное наложение электродов на грудную клетку, когда происходит регистрация нетипичной морфологии эктопического комплекса.

## Обсуждение

Впервые М. Rosenbaum предложил классифицировать желудочковые экстрасистолы на основании морфологии  $QRS$ -комплекса в виде блокад ножек пучка Гиса [13]. Так, для правожелудочковых аритмий характерна морфология блокады левой ножки пучка Гиса, а для левожелудочковых локализаций – морфология блокады правой ножки пучка Гиса. С внедрением метода эндокардиального картирования появилась возможность провести детальный ЭКГ-анализ топики желудочковых аритмий на основании сопоставления поверхностной ЭКГ и данных внутрисердечного инвазивного электрофизиологического исследования [14].

В 1989 г. D. Kuchag и соавт. впервые создали алгоритм топической диагностики левожелудочковых аритмий у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца [15]. Затем L. Jadonath и соавт. в 1995 г. представили алгоритм, позволяющий определять локализацию аритмогенного очага в септальной части выводного отдела правого желудочка [16].

Таблица. Наиболее значимые ЭКГ-признаки различных локализаций желудочковых аритмий и их диагностическая значимость.

Группа ЭОС	Локализации	ЭКГ-критерии	Se, %	Sp, %	As, %
1	Приточный отдел ПЖ (n=31)	$RS$ в $V_1$ – приточный отдел ПЖ	100	100	100
	Верхушка ПЖ (n=17)	$rS/QS$ в $V_1+QRS$ в $V_2 > 120$ мс – приточный отдел ПЖ $rS/QS$ в $V_1+QRS$ в $V_2 \leq 120$ мс – верхушка ПЖ	100 96,7	96,7 100	97,9 97,9
2	ВОПЖ (n=98)	$QS$ в $V_1$ – ВОПЖ } $rS/RS$ в $V_1+r/rs$ в I – ВОПЖ }	100	100	100
	НСВ (n=10)		95,9	60,0	78,0
		$rS/RS$ в $V_1+R$ в I + $R$ в II $\geq 120$ мс – ВОПЖ } $rS/RS$ в $V_1+R$ в I + $R$ в II $< 120$ мс – НСВ }	60,0	95,9	78,0
3	ВОПЖ (n=46)	$QS$ в $V_1$ – ВОПЖ } $RS$ в $V_1$ – ЛСВ }	100	100	100
	ЛСВ (n=44)		100	100	100
		$rS/RS$ в $V_1+R > S$ в $V_3$ – ЛСВ $rS/RS$ в $V_1+R \leq S$ в $V_3+R$ в III $> 30$ мм – ЛСВ $rS/RS$ в $V_1+R \leq S$ в $V_3+R$ в III $\leq 30$ мм – ВОПЖ }	94,9 82,3	82,3 94,9	87,8 87,8

Примечание. ЭОС – электрическая ось сердца; ПЖ – правый желудочек; ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка; НСВ – некоронарный синус Вальсальвы; ЛСВ – левый синус Вальсальвы.

В дальнейшем предпринимались попытки детально охарактеризовать различные аритмогенные зоны. В литературе широко представлены алгоритмы для определения различных отделов выводного отдела правого желудочка как наиболее часто встречаемой локализации аритмогенного очага [3–7]. Для желудочковых аритмий из выводного отдела правого желудочка характерно вертикальное положение электрической оси сердца или ее отклонение вправо [6]. Для разделения свободной части и септальной стенки выводного отдела правого желудочка предлагают использовать следующие ЭКГ-критерии: продолжительность и морфологию  $QRS$ -комплекса во II и III стандартных отведениях [3, 5, 6]. Другие авторы указывают на значимость морфологии  $QRS$  в I и  $V_1$  отведениях [17, 10]. Р. Снегур и соавт. для разделения зон в выводном отделе правого желудочка используют разницу амплитуд зубца  $R$  во II и III стандартных отведениях [7].

Разработанный нами алгоритм не включает определения ЭКГ-особенностей различных зон выводного отдела правого желудочка.

При левожелудочковых аритмиях возможна регистрация экстрасистол как с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса и нормальным/вертикальным положением электрической оси сердца (некоронарный и правый синусы Вальсальвы), так и с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса и отклонением электрической оси сердца вправо (левый

синус Вальсальвы). Для локализации очага в левом синусе Вальсальвы характерны следующие признаки: наличие зубца  $S$  в I стандартном отведении, высокоамплитудный зубец  $R$  во II и III отведениях, локализация переходной зоны в  $V_1$ – $V_2$  и отсутствие зубца  $S$  в  $V_5$ – $V_6$  [18, 20–22].

Учитывая анатомическую близость выводных отделов обоих желудочков (зона контакта аорты и клапана легочной артерии), эти аритмогенные зоны необходимо дифференцировать между собой. Проведен ряд работ по выявлению диагностических ЭКГ-критериев желудочковых аритмий из выводного тракта левого желудочка и выводного отдела правого желудочка. А.Ш. Ревитшвили и соавт. отмечают, что для отличия септальной части выводного отдела правого желудочка от выводного тракта левого желудочка наиболее информативным ЭКГ-критерием служит разница в морфологии  $QRS$  комплексов в I стандартном и правых грудных отведениях [17]. В нашем исследовании эти ЭКГ-характеристики оказались диагностически незначимы.

При сравнении некоронарного синуса Вальсальвы и выводного отдела правого желудочка указывается на значимость морфологии  $QRS$  в I и  $V_1$  отведениях [17]. Так, сочетание морфологии  $R/R_s$  в I отведении с морфологией  $rS$  в  $V_1$ – $V_2$  отведениях характерно для локализации аритмогенного очага в некоронарном или правом синусах Вальсальвы, в то время как для выводного отдела (передняя стенка)

характерно сочетание морфологии  $R/R_s$  в I отведении с  $QS$  в  $V_1$  отведении. В нашем исследовании наличие морфологии  $QS$  в  $V_1$  отведении с высокой точностью указывает на локализацию очага в выводном отделе правого желудочка, однако при этой локализации часто встречается и не является диагностически значимой морфология  $rS$ .

Ю.В. Шубик и соавт. предлагают для разделения левожелудочковых и правожелудочковых аритмий принимать во внимание наличие переходной зоны в  $V_2-V_3$  отведениях в совокупности с соотношением амплитуд зубцов в  $V_3$  отведении [6]. Более «раннее» положение переходной зоны ( $V_2-V_3$ ), наличие высокого  $R$  в  $V_1$  отведении, преобладание зубца  $R$  в  $V_3$  отведении характерно для левожелудочковой локализации, а положение переходной зоны в  $V_3-V_6$  отведении в сочетании с преобладанием амплитуды  $S$  в  $V_3$  отведении указывает на правожелудочковую локализацию эктопического очага. Другие авторы также подтверждают значимость расположения переходной зоны для разделения этих локализаций [3, 8, 10, 19, 20].

Р.Ю. Снегур и соавт. для разделения право- и левожелудочковой локализации аритмогенного очага предлагает использовать следующие ЭКГ-критерии с точностью до 98%: морфология  $QRS$  в  $V_1$  и III отведениях, ширина зубца  $S$  аритмического комплекса на изолинии в отведении  $V_3$  [7].

При желудочковых аритмиях из выводного тракта левого желудочка возможно также эпикардальное расположение аритмогенного очага в проекции левой коронарной артерии и передней межжелудочковой ветви. Для разделения этих локализаций предлагают использовать морфологию  $QRS$  в  $V_1-V_2$  отведениях [17]. Например,  $rS$  тип в  $V_1-V_2$  отведениях в сочетании с резким нарастанием амплитуды зубца  $R$  в  $V_3$  отведении характерен для локализации очага в проекции устья левой коронарной артерии, а морфология  $RS$  в правых грудных отведениях без резкого нарастания в  $V_3$  отведении – для ло-

кализации в левом синусе Вальсальвы. По данным нашего исследования, значимых ЭКГ-различий между эпикардальным расположением очага аритмии и локализацией в левом синусе Вальсальвы не выявлено. Однако учитывая единичные наблюдения, сравнительный анализ этих двух локализаций не проводился.

Таким образом, алгоритм, разработанный нами на основании сопоставления стандартной ЭКГ и данных внутрисердечного электрофизиологического исследования, радиочастотной абляции у большого количества детей, позволяет предполагать локализацию аритмогенного очага с точностью до 90%.

## Выводы

Наиболее информативными ЭКГ-характеристиками для топической диагностики желудочковых аритмий у детей являются: электрическая ось сердца на экстрасистоле, морфология  $QRS$ -комплекса в  $V_1$  отведении и длительность  $QRS$ -комплекса в  $V_2$  отведении; в качестве дополнительных характеристик предложено использовать: морфологию  $QRS$ -комплекса во I отведении, длительность  $QRS$ -комплекса во II отведении, амплитуду зубца  $R$  в III отведении и соотношение амплитуд зубцов  $R/S$  в  $V_3$  отведении.

Алгоритм ЭКГ-диагностики желудочковых аритмий у детей позволяет с точностью до 90% предположить локализацию аритмогенного очага и проводить направленное эндокардиальное картирование, что уменьшает длительность процедуры радиочастотной абляции и обеспечивает снижение рентгенологической нагрузки на ребенка и персонал.

Необходимыми условиями для корректного использования алгоритма является: возраст ребенка от 5 до 17 лет; электрическая ось сердца на эктопическом комплексе:  $-70^\circ \geq \alpha \leq 110^\circ$ ;  $Q, R, S$ -амплитуда зубца  $\geq 5$  мм;  $q, r, s$  – амплитуда зубца  $< 5$  мм; правильное наложение электродов на грудную клетку.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ревизишвили А.Ш., Ардашев А.В., Кочович Д.З. Желудочковые аритмии. М.: МЕДПРАКТИКА-М 2002; 272. [Revishvili A. Sh., Ardashev A.V., Kocho-vich D.Z. Ventricular arrhythmias. Moscow: MEDPRAKTIKA-M 2002; 272(inRuss)]
2. Ардашев А.В. Клиническая аритмология. М.: МЕДПРАКТИКА-М 2009; 157. [Ardashev A.V. Clinical Arrhythmology. Moscow: MEDPRAKTIKA-M 2009; 157(inRuss)]
3. Katakura S., Shimizu W., Matsuo K., Taguchi A., Suyama K., Kurita T. et al. Localization of optimal ablation site of idiopathic ventricular tachycardia from and left ventricular outflow tract by body surface EGG. Circulation 1998; (98): 1525–1533.
4. Shima T., Ohnishi H., Inoue T., Yoshida A., Shimizu H., Itagaki J. et al. The relation between pacing sites in the right ventricular outflow tract and QRS morphology in the 12-lead EGG. Jpn Circ J 1998; (62): 399–404.
5. Dixit S., Gerstenfeld E.P., Callans D.J., Marchlinski F.E. Electrocardiographic patterns of superior right ventricular outflow tract tachycardia: distinguishing septal and free-wall sites of origin. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; (14): 1–7.
6. Вайнштейн А.Б., Яшин С.М., Думпис Я. Ю., Шубик Ю.В. Электрокардиографическая топическая диагностика некоронарогенных правожелудочковых аритмий. Вестн аритмол 2003; (34): 11–17. [Vainshtein A.B., Yashin S.M., Dumpis Ya.Yu., Shubik Yu.V. Electrocardiographic topic diagnostics of non-coronarogenic right ventricular arrhythmias. Vestn Aritmol 2003; (34): 11–17. (in Russ)]
7. Ревизишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Снегур Р.Ю., Лабарткава Е.З. Алгоритм топической диагностики правожелудочковых аритмий. Вестн аритмол 2007; (46): 5–11. [Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Snegur R.Yu., Labartkava E.Z. Algorithm of topical diagnostics of right-ventricular arrhythmias. Vestn Aritmol 2007; (46): 5–11. (in Russ)]
8. Ouyang F., Fotuhi P., Ho SY., Hebe J., Volkmer M., Goya M. et al. Repetitive monomorphic ventricular tachycardia origi-

- nating from the aortic sinus cusp: electrocardiographic characterization for guiding catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: (3): 500–508.
9. *Bei Ge., Kang-Ting Ji., Hai-Ge Ye., Jia Li., Yue-Chun Li., Ri-Peng Yin., Jia-Feng Lin.* Electrocardiogram features of premature ventricular contractions/ventricular tachycardia originating from the left ventricular outflow tract and the treatment outcome of radiofrequency catheter ablation. *Cardiovascular Dis* 2012; 12: 112.
  10. *Ito S., Tada H., Naito S., Kurosaki K., Ueda M., Hosizaki H. et al.* Development and validation of an ECG algorithm for identifying the optimal ablation site for idiopathic ventricular outflow tract tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 1280.
  11. *Чернышов А.А.* Идиопатические желудочковые аритмии у детей и подростков: клинико-функциональная характеристика и результаты лечения: Автореф. дисс....к.м.н. Томск, 2011; 13. [Chernishov A.A. Idiopathic ventricular arrhythmias in children and adolescents: clinical characteristics and treatment results. Avtoref. diss. k.m.n. Tomsk, 2011; 13. (in Russ)]
  12. *Школьников М.А., Березницкая В.В.* Диагностика и медикаментозное лечение желудочковых экстрасистол у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2008; (2): 60–67. [Shkolnikova M.A., Bereznitskaya V.V. Diagnosis and treatment of ventricular arrhythmias in the child. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2008; (2): 60–67. (In Russ.)]
  13. *Rosenbaum M.B.* Classification of ventricular extrasystoles according to form. *J Electrocardiol* 1969; (2): 289–297.
  14. *Josephson M.E., Horowitz L.N., Waxman H.L., Cain M.E., Spielman S.R., Greenspan A.M. et al.* Sustained ventricular tachycardia: role of the 12-lead electrocardiogram in localizing site of origin. *Circulation* 1981; (64): 257–272.
  15. *Kuchar D.L., Ruskin J.N., Geran H.* Electrocardiographic localization of the site of origin of ventricular tachycardia in patients with prior myocardial infarction. *Int J Am Coll Cardiol* 1989; (13): 893–903.
  16. *Jadonath R.L., Schwartzman D., Preminger M.W., Gottlieb C.D., Marchlinski F.E.* Utility of the 12-lead electrocardiogram in localizing the origin of right ventricular outflow tract tachycardia. *Am Heart J* 1995; (130): 1107–1113.
  17. *Ревишвили А.Ш., Носкова М.В., Рзаев Ф.Г., Артюхина Е.А.* Неинвазивная топическая диагностика некоронарогенных желудочковых аритмий. *Вестник аритмологии* 2004; (35): 5–15. [Revishvili A.Sh., Noskova M.V., Rzaev F.G., Artyukhina E.A. Non-invasive topical diagnostics of non-coronogenic ventricular arrhythmias. *Vestnik Aritmologii* 2004; (35): 5–15. (in Russ)]
  18. *Hachiya H., Aonuma K., Yamauchi Y., Harada T., Igawa M., Nogami A. et al.* Electrocardiographic characteristics of left ventricular outflow tract tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; (23): 1930–1934.
  19. *Yamada T.* Electrocardiographic Algorithms to Localize the Origins of Idiopathic Ventricular Arrhythmias. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2012; (35): 1514–1515.
  20. *Callans D.J., Menz V., Schwartzman D., Gottlieb C.D., Marchlinski F.E.* Repetitive monomorphic tachycardia from the left ventricular outflow tract: Electrocardiographic patterns consistent with a left ventricular site of origin. *J Am Coll Cardiol* 1997; (29): 1023–1027.
  21. *Shimoike E., Ohnishi Y., Ueda N., Maruyama T., Kaji Y.* Radiofrequency Catheter Ablation of Left Ventricular Outflow Tract Tachycardia from the Coronary Cusp: A new approach to the tachycardia focus. *J Cardiovascul Electrophysiol* 1999; 10: (7): 1005–1009.
  22. *Bala R., Garcia F.C., Hutchinson M.D., Gerstenfeld E.P., Dhruvakumar S., Dixit S. et al.* Electrocardiographic and electrophysiologic features of ventricular arrhythmias originating from the right/left coronary cusp commissure. *Heart Rhythm* 2010; (7): 312–322.

Поступила 14.11.16

Received on 2016.11.14

*Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о котором необходимо сообщить*

*The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported*

## Дилатация корня аорты у больных с синдромом Альпорта

О.С. Грознова, Д.И. Тоскин, Д.В. Шенцева, М.И. Довгань

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

### Aortic root dilatation in patients with Alport's syndrome

O.S. Groznova, D.I. Toskin, D.V. Shentseva, M.I. Dovgan

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

Обследовано 50 больных с диагнозом синдрома Альпорта из 45 неродственных семей. Диагноз поставлен на основании молекулярно-генетической диагностики или проведения биопсии почки. Для оценки изменения корня аорты исследовался его объем (приведены методы расчета).

У большинства больных с синдромом Альпорта выявлены сердечно-сосудистые нарушения: артериальная гипертензия, дилатация кольца клапана аорты, дилатация синусов Вальсальвы; у части больных — дилатация синотубулярного сочленения, дилатация восходящей аорты, увеличение размеров левого желудочка, митральная и аортальная недостаточность. У больных с синдромом Альпорта медиана значения объема корня аорты составляет  $9,9 Z^3$ , что существенно превышает верхнюю допустимую границу нормы по общепопуляционным данным, которая составляет  $2,82 Z^3$ . Темпы дилатации (увеличения объема) корня аорты у больных с синдромом Альпорта повышаются с увеличением площади поверхности тела. Дилатация корня аорты при синдроме Альпорта не зависит от наличия артериальной гипертензии, которая встречается с относительной частотой 0,52. Дилатация восходящей аорты при синдроме Альпорта диагностируется с относительной частотой 0,37 и достоверно чаще выявляется у лиц мужского пола (достоверность различий при двустороннем тестировании  $p=0,056$ ; по тесту Фишера  $p=0,097$ , риск, обусловленный мужским полом, составляет  $OR=7,2$  (CI 95% 1,63–31,72). У женщин-носителей X-сцепленного синдрома Альпорта также выявляются изменения сердечно-сосудистой системы, в связи с чем они должны наблюдаться у кардиолога.

**Ключевые слова:** дети, синдром Альпорта, сердечно-сосудистые нарушения, корень аорты, объем аорты, дилатация аорты, артериальная гипертензия.

**Для цитирования:** Грознова О.С., Тоскин Д.И., Шенцева Д.В., Довгань М.И. Дилатация корня аорты у больных с синдромом Альпорта. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 69–73. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-69-73

A total of 50 patients from 45 unrelated families diagnosed with Alport's syndrome were examined. The diagnosis was based on molecular genetic testing or kidney biopsy. To assess changes in the aortic root, its volume was examined (calculation methods were given). Most patients with Alport's syndrome were found to have cardiovascular disorders, such as hypertension; dilatation of the ring of the aortic valve; dilatation of the sinuses of Valsalva; some patients had dilatation of the sinotubular junction; dilatation of the ascending aorta; enlargement of the left ventricle; mitral and aortic insufficiency. In the patients with Alport's syndrome, the median value of aortic root volume is  $9.9 Z^3$ , which substantially exceeds the permissible upper normal limit according to the general population data, which is  $2.82 Z^3$ . The rate of aortic root dilatation (volume increase) in the patients with Alport's syndrome rises with an increase in the surface area of the body. In Alport's syndrome, aortic root dilatation is unrelated to the presence of hypertension that occurs with a relative frequency of 0.52. Dilatation of the ascending aorta in Alport's syndrome is diagnosed with a relative frequency of 0.37 and significantly more frequently diagnosed in male subjects (the statistical significance of a two-sided test is  $p=0.056$ ; Fisher's test is  $p=0.097$ ; risk posed for men is  $OR = 7.2$ ; 95% CI, 1.63-31.72. Changes in the cardiovascular system are also detected in female carriers of X-linked Alport's syndrome; therefore they should be followed up by a cardiologist.

**Key words:** children, Alport's syndrome, cardiovascular disorders, aortic root, aortic volume, aortic dilatation, hypertension.

**For citation:** Groznova O.S., Toskin D.I., Shentseva D.V., Dovgan M.I. Aortic root dilatation in patients with Alport's syndrome. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62: (1): 69–73 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-69-73

**В**опрос о поражении аорты у больных с синдромом Альпорта дискутируется в последние полтора

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., вед.н.с. отдела детской кардиологии и аритмологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Шенцева Дарья Владимировна — аспирант отдела наследственных и приобретенных заболеваний почек НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Довгань Михаил Иванович — врач отделения лучевой диагностики НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

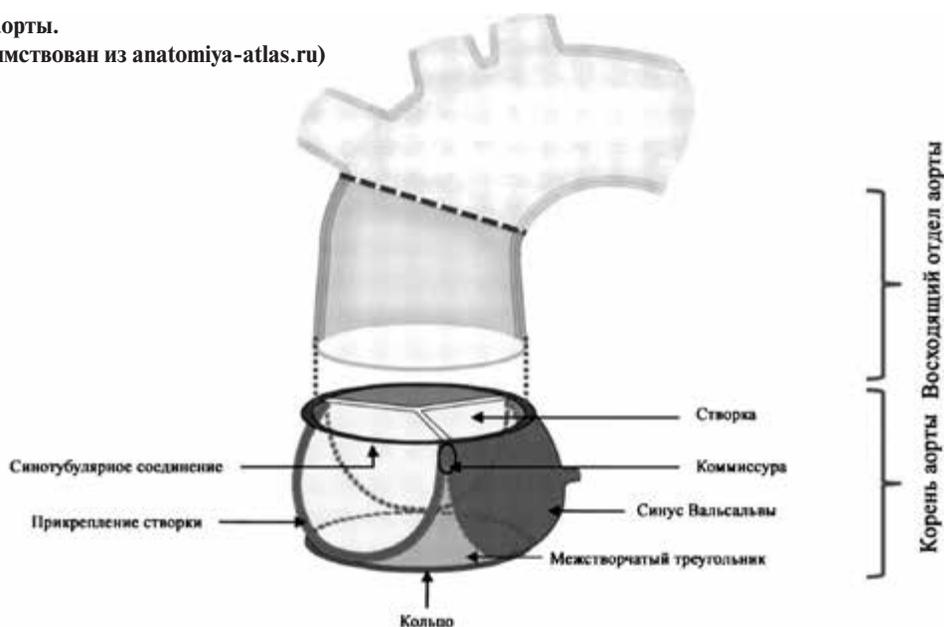
Тоскин Дмитрий Игоревич — студент Московского технологического университета

119454 Москва, проспект Вернадского, д. 78

десятилетия [1–6]. Выявленные генетические аномалии, результаты гистохимических исследований, анализ патологоанатомических материалов, а также клинические наблюдения за больными заставляют задуматься о необходимости рассматривать аномалии аорты как новый симптом заболевания. В настоящей работе мы поставили цель: установить характер поражения сердечно-сосудистой системы в целом и корня аорты, в частности у детей с синдромом Альпорта.

Корень аорты представляет собой выходной тракт левого желудочка, состоящий из поддерживающих структур для фиксации створок клапана и являющийся мостом между левым желудочком и аортой. Корень аорты берет начало в области фиброзного

Рис. 1. Строение корня аорты.  
(рисунок схематично заимствован из [anatomy-atlas.ru](http://anatomy-atlas.ru))



кольца аортального клапана, как правило, имеет самую широкую часть на уровне синусов Вальсальвы и заканчивается синотубулярным соединением. Строение корня аорты представлено на рис. 1.

Ультразвуковая эхокардиография является стандартным методом диагностики аномалий аорты [7, 8]. Во время рутинного эхокардиографического обследования корня аорты регистрируют значения диаметров:

- фиброзного кольца аортального клапана;
- синусов Вальсальвы;
- синотубулярного соединения.

Говоря о дилатации корня аорты, мы имеем в виду увеличение любого из трех вышеперечисленных размеров. Однако сравнивать показатели больного, имеющего дилатацию синусов Вальсальвы, и больного, имеющего дилатацию кольца аортального клапана, некорректно. Для анализа результатов обследования группы больных в целом и сравнения их с контрольной группой необходим критерий оценки, однотипный для всех больных. В настоящей работе мы попытались найти показатель, описывающий корень аорты, который бы связал все три размера. За такой показатель мы приняли объем корня аорты. Этот показатель удобен тем, что можно получить его нормативные величины, опираясь на общедоступный Z-score калькулятор (данный калькулятор позволяет вычислять Z-факторы для основных анатомических структур сердца). За основу взят алгоритм расчетов М. Pettersen и соавт. [9]. Z-фактор (Z-score) представляет собой дистанцию между анализируемой величиной и средней величиной в популяции, измеренную в единицах стандартного отклонения.

### Материал и методы

Обследованы 50 больных с диагнозом синдрома Альпорта из 45 неродственных семей. Соотношение полов женский:мужской=1:2,17. Всем больным

проведена либо биопсия почки ( $n=21$ ), либо молекулярно-генетическое исследование с выявлением мутации в генах, ответственных за развитие синдрома Альпорта ( $n=41$ ), либо сочетание биопсии с генетической диагностикой. В группу не вошли больные, диагноз которым поставлен только по клинико-инструментально-лабораторным данным. Инструментальные методы исследования состояния сердечно-сосудистой системы включали электрокардиографию, доплерэхокардиографию, суточный мониторинг артериального давления.

Для оценки объема форма корня аорты представлялась в виде тела вращения. Для определения границ тела вращения проведено аппроксимирование на основании полученных клинических данных размеров кольца, синусов и синотубулярного сочленения аорты у больных с синдромом Альпорта. Полученная форма имела вид параболы. Формула полученной параболы использовалась для расчета объема корня аорты. После расчета данных стало возможным создать графическое изображение корня аорты для вычисления величины объема в  $\text{см}^3$ . График функции представлен на рис. 2. Объем для тела вращения вычислялся по формуле:

$$V = \pi \int_a^b f^2(x) dx = \pi \int_0^{x_2} (ax^2 + bx + c)^2 dx,$$

где  $x$  – координаты точек, соответствующих значениям радиусов структур корня аорты (кольцо, синусы, синотубулярное сочленение) в функции, аппроксимирующей форму корня аорты:  $y=ax^2+bx+c$ , где  $a$ ,  $b$  и  $c$  – коэффициенты.

По поводу коэффициентов следует отметить, что строение корня аорты подчиняется некоторым закономерностям (рис. 3). «Основополагающим» является диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы. Он принимается за единицу. Все остальные размеры могут быть выражены в процентном отношении

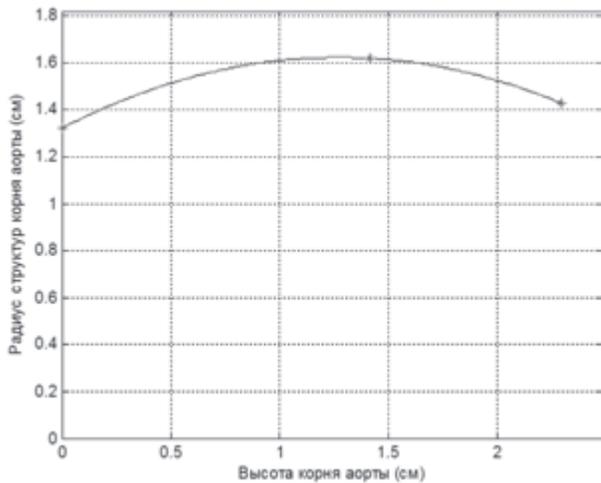


Рис. 2. График функции, аппроксимирующей форму корня аорты. Звездочками обозначены значения радиусов корня аорты (на уровне кольца клапана, синусов и синотубулярного сочленения, которые измеряются для каждого больного). Представлена аппроксимирующая эти точки парабола. (Составлено авторами.)

от него. Данный принцип лежит в основе создания протезов корня аорты, необходимых для оперативного лечения диссекции аорты [10], и применяется в хирургической практике.

В качестве группы сравнения исследовалась плотность распределения значений показателей аорты у здоровых людей. Для этого использовали электронный ресурс нормативных размеров аорты у здоровых людей сходного пола, массы тела и роста. Сравнение с нормативными показателями осуществлялось на основании данных S.D. Colan и соавт. [11], A.E. Warren и соавт. [12], M. Gautier и соавт. [13]. За норму принимались показатели, входящие в Z-score <1,65. Плотность распределения аппроксимировалась нормальным законом при помощи формул: нормального распределения, средневыворочного значения и стандартного отклонения.

Таким образом, были получены значения размеров корня аорты и вычислен нормативный объем корня аорты у здоровых людей в идентичной по показателям (пол, рост, масса тела) выборке.

### Результаты и обсуждение

У больных с синдромом Альпорта выявлен спектр сердечно-сосудистых нарушений: артериальная гипертензия, дилатация кольца клапана аорты, дилатация синусов Вальсальвы, дилатация синотубулярного сочленения, дилатация восходящей аорты, увеличение размеров левого желудочка, митральная и аортальная регургитация. У 11 детей (относительная частота 0,22) по данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД) была диагностирована стабильная артериальная гипертензия, медиана возраста диагностики гипертензии составляла 12 лет. У 15 детей (относительная частота 0,3) была диагностирована

по СМАД лабильная артериальная гипертензия. Следовательно, у детей с синдромом Альпорта с относительной частотой 0,52 имела место артериальная гипертензия. Не отмечено зависимости между наличием артериальной гипертензии и поражением аорты.

Выявлено, что значения объема корня аорты более наглядно отражают процесс дилатации корня аорты при синдроме Альпорта, чем измерения отдельных размеров корня (диаметра кольца клапана, синусов и синотубулярного сочленения). Это представляется вполне закономерным, поскольку у конкретного больного может быть увеличение одного из трех исследованных размеров, или двух, или всех. Если мы вычисляем объем корня, то он будет увеличиваться даже при увеличении только одного из размеров. В то время как больной с увеличенным диаметром только на уровне синусов Вальсальвы по двум другим диаметрам будет попадать в разряд «норма», что не способствует гомогенности выборки. Таким образом, объем корня аорты позволил рассматривать всю выборку больных с синдромом Альпорта с точки зрения одного критерия.

В настоящей работе мы приводим результаты в виде нескольких графиков: на рис. 4 отражен объем корня аорты (см<sup>3</sup>) у каждого из больных с синдромом Альпорта (крестики) в соединении (пунктирная линия) с нормативным показателем объема корня аорты у здорового человека такого же пола, массы и роста (кружочки). Ценность подобного представления результатов — в наглядной демонстрации того, насколько дилатация корня аорты прогрессирует с увеличением массоростовых характеристик (или возраста): угол наклона пунктирной линии по отношению к оси абсцисс становится все больше по мере роста больного. Это объясняется тем, что у детей младшей возрастной группы мы выявляем дилатацию только одного диа-

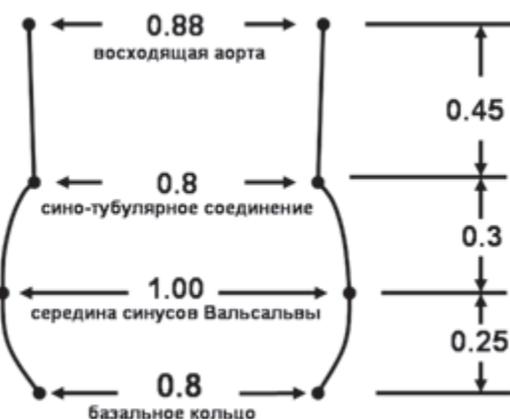


Рис. 3. Коэффициентные закономерности размеров корня аорты у здоровых людей (согласно Марченко С.Д., 2007 [10])

Представлены размеры корня аорты, выраженные в коэффициентах. За единицу принимается значение диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы. (Составлено авторами.)

метра – кольца клапана аорты, а с ростом большого дилатируется и второй диаметр – синусов Вальсальвы, у детей подросткового возраста имеется дилатация всех трех диаметров корня аорты.

На рис. 5 изображен график распределения трех размеров корня аорты (диаметр кольца клапана, синусов Вальсальвы и синотубулярного членения) в Z-величинах.

На рис. 6 представлен график распределения объема корня аорты у больных с синдромом Альпорта. График показывает, что медиана значения объема корня аорты составляет  $9,66 Z^3$  (CI 90% 0,82–31,73) (CI 95% 0,41–36,75), что существенно превышает верхнюю допустимую границу нормы по общепопуляционным данным, которая составляет  $2,82 Z^3$ .

Анализируя закономерности имеющих изменений аорты, мы не выявили достоверных различий в частоте обнаружения дилатации кольца клапана аорты и синусов Вальсальвы у больных синдромом Альпорта мужского и женского пола. В то время как дилатация восходящей аорты достоверно чаще была выявлена у лиц мужского пола (достоверность различий при двустороннем тестировании  $p=0,056$ ; по тесту Фишера  $p=0,097$ , риск, обусловленный мужским полом, составляет OR=7,2 (CI 95% 1,63–31,72).

### Выводы и заключение

У большинства больных с синдромом Альпорта выявляются сердечно-сосудистые нарушения: ар-

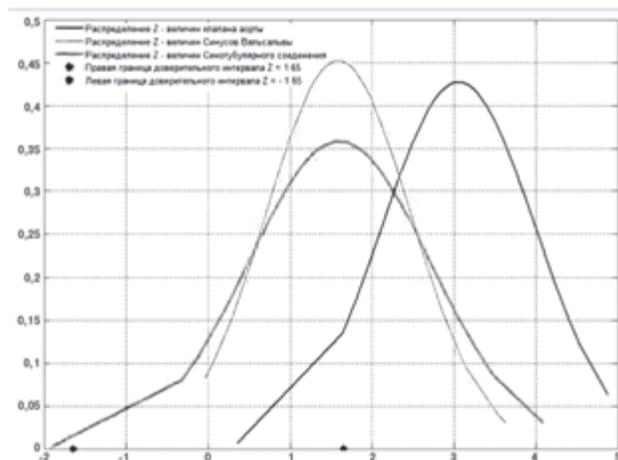


Рис. 5. График распределения трех размеров корня аорты (диаметр кольца клапана, синусов Вальсальвы и синотубулярного членения) в z-величинах.

По оси абсцисс – Z-величины диаметров корня аорты (звездочки – границы нормативных значений показателей для популяции в целом); по оси ординат – доля от общего количества больных. (Составлено авторами.)

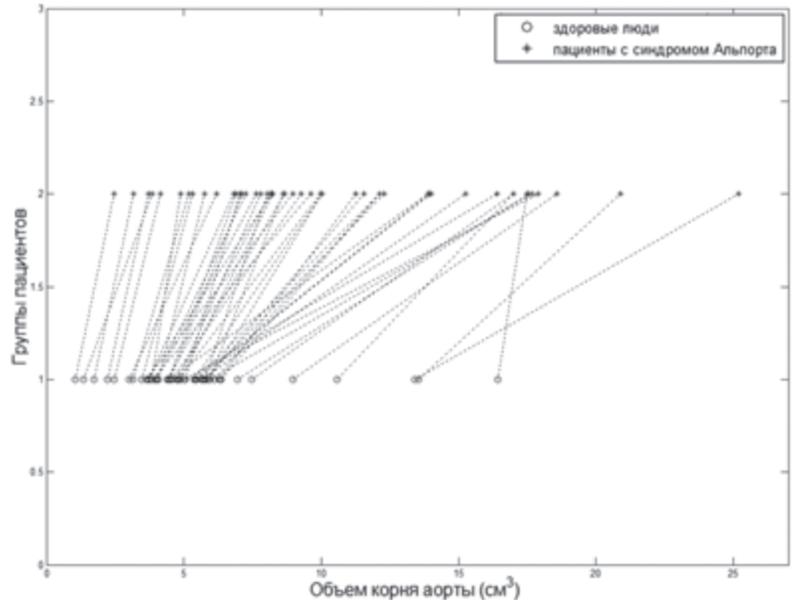


Рис. 4. Объем корня аорты у больных с синдромом Альпорта.

Пары показателей объема корня аорты, вычисленные у пациентов, обладающих идентичными массоростовыми и половыми характеристиками, соединены пунктирной линией. (Составлено авторами.)

териальная гипертензия, дилатация кольца клапана аорты, дилатация синусов Вальсальвы; у части больных – дилатация синотубулярного сочленения, дилатация восходящей аорты, увеличение размеров левого желудочка, митральная и аортальная недостаточность.

У больных с синдромом Альпорта медиана значения объема корня аорты составляет  $9,9 Z^3$ , что значительно превышает верхнюю допустимую границу нормы по общепопуляционным данным, которая составляет  $2,82 Z^3$ .

Темпы дилатации (увеличения объема) корня аорты у больных с синдромом Альпорта повышаются с увеличением площади поверхности тела.

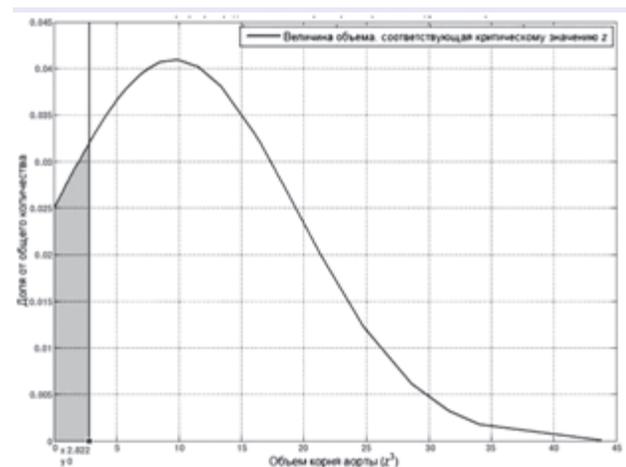


Рис. 6. График распределения объема корня аорты у больных с синдромом Альпорта (в относительных единицах –  $Z^3$ ).

Закрашенная область – нормальные показатели объема корня аорты (верхняя граница нормы – значение  $X=2,822$ ). (Составлено авторами.)

Дилатация корня аорты при синдроме Альпорта не зависит от наличия артериальной гипертензии, которая встречается с относительной частотой 0,52.

Дилатация восходящей аорты при синдроме Альпорта диагностируется с относительной частотой 0,37 и достоверно чаще выявляется у лиц мужского пола (достоверность различий при двустороннем тестировании  $p=0,056$ ; по тесту Фишера  $p=0,097$ , риск, обусловленный мужским полом, составляет  $OR=7,2$  (СІ 95% 1,63–31,72).

У женщин-носителей X-сцепленного синдрома Альпорта также выявляются изменения сердечно-со-

судистой системы, в связи с чем они должны наблюдаться у кардиолога.

Таким образом, нельзя исключить, что изменения аорты у больных с синдромом Альпорта являются следствием генетической мутации, вызывающей развитие синдрома и должны рассматриваться как новый симптом заболевания. Для окончательного суждения необходимы большие объемы наблюдения. Но уже сейчас с уверенностью можно констатировать необходимость кардиологического обследования и наблюдения кардиолога у этого контингента больных.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Vaicys C., Hunt C.D., Heary R.F. Ruptured intracranial aneurysm in an adolescent with Alport's syndrome—a new expression of type IV collagenopathy: case report. *Surg Neurol* 2000; 54: (1): 68–72.
2. Kashtan C.E., Segal Y., Flinter F., Makanjuola D., Gan J.S., Watnick T. et al. Aortic abnormalities in males with Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 11: 3554–3560. DOI: 10.1093/ndt/gfq271.
3. Earl T.J., Khan L., Hagau D., Fernandez A.B. The spectrum of aortic pathology in alport syndrome: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: (5): 821–822. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.06.024.
4. 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. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61: (3): 76–80. [Groznova O.S., Dlin V.V., Shagam L.I., Shenceva D.V., Kon'kova N.E. Gender peculiarities of clinical manifestations and lesions of the cardiovascular system in X-linked variant of Alport syndrome. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2016; 61: (3): 76–80. (in Russ)]
5. Groznova O., Shentseva D., Shagam L., Sukhorukov V., Dlin V. Russian Family with X-linked Alport Syndrome and Cardiovascular Abnormalities. *Amer J Med Sci Med* 2015; (2): 20–23.
6. Díez-del Hoyo F., Sanz-Ruiz R., Díez-Villanueva P., Núñez-García A., Casado-Plasencia A., Angulo-Llanos R., et al. A novel cardiovascular presentation of Alport Syndrome: spontaneous coronary artery dissection. *Int J Cardiol* 2014; 177: (3): e133–134. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.09.065.
7. Денецук Ю.С., Рудой А.С., Урываев А.М. Z-критерий как оптимальный параметр оценки эхокардиографических размеров корня аорты в норме и при патологии. *Медицинский журнал* 2015; (1): 132–139. [Deneshchuk Yu.S., Rudoj A.S., Uryvaev A.M. Z-score as the optimal parameter estimates echocardiographic dimensions of the aortic root in health and disease. *Medicinskij zhurnal* 2015; (1): 132–139. (in Russ)]
8. Осинцов Л.В. Ультразвуковые диагностические приборы. Режимы, методы и технологии. М: Изомед 2011; 307. [Osipov L.V. Ultrasonic diagnostic devices. Modes, methods and technologies. Moscow: Izomed 2011; 307. (in Russ)]
9. Pettersen M.D., Du W., Skeens M.E., Humes R.A. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: (8): 922–934. DOI: 10.1016/j.echo.2008.02.006.
10. Марченко С.Д. Хирургическая анатомия корня аорты. Артериальная гипертензия 2007; 13: (3): 227–231. [Marchenko S.D. Surgical anatomy of the aortic root. *Arterial'naya gipertenziya* 2007; 13: (3): 227–231. (in Russ)]
11. Colan S.D., McElhinney D.B., Crawford E.C., Keane J.F., Lock J.E. Validation and re-evaluation of a discriminant model predicting anatomic suitability for biventricular repair in neonates with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: (9): 1858–1865. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.020
12. Warren A.E., Boyd M.L., O'Connell C., Dodds L. Dilatation of the ascending aorta in paediatric patients with bicuspid aortic valve: frequency, rate of progression and risk factors. *Heart* 2006; 92: (10): 1496–1500. DOI: 10.1136/hrt.2005.081539.

Поступила 18.11.16

Received on 2016.11.18

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить

The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported

## Эффективность энерготропной терапии при нарушении клеточного энергообмена у детей с пролапсом митрального клапана

М.Т. Баедилова<sup>1</sup>, В.В. Суменко<sup>1</sup>, В.С. Сухоруков<sup>2</sup>, С.Е. Лебедькова<sup>1</sup>, О.Ю. Трусова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Оренбург;

<sup>2</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

## Efficiency of energy-rich therapy for cellular energy metabolic disturbances in children with mitral valve prolapse

M.T. Baedilova<sup>1</sup>, V.V. Sumenko<sup>1</sup>, V.S. Sukhorukov<sup>2</sup>, S.E. Lebedkova<sup>1</sup>, O.V. Trusova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Orenburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg;

<sup>2</sup>Academician Yu. E. Veltshchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Цель исследования – определить нарушения клеточного энергообмена (уровень аминокислот и карнитина) у детей с такой формой дисплазии соединительной ткани, как пролапс митрального клапана, и оценить эффективность энерготропной терапии.

Материал и методы. С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией изучены показатели карнитинов и аминокислот в сухих пятнах крови у 57 детей с пролапсом митрального клапана (1–2-й вариант без регургитации) и 38 детей с 1–2-й группой здоровья. Оценена клиническая эффективность длительного (12 мес) сочетанного применения энерготропных препаратов (левокарнитин, коэнзим Q<sub>10</sub>).

Результаты. У детей с пролапсом митрального клапана по сравнению с детьми контрольной группы отмечено достоверное, хотя и не выходящее за рамки нормальных значений, изменение показателей свободного и связанного карнитина, а также аминокислот (прежде всего метионина). При проведении комбинированной энерготропной терапии в течение 12 мес выявлено достоверное повышение этих показателей в крови.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют об умеренных, но достоверных изменениях тканевого метаболизма у детей с пролапсом митрального клапана. Выявленные изменения служат обоснованием применения энерготропной терапии у этой категории детей. Применение технологии анализа сухих пятен крови с помощью жидкостного tandemного хромато-масс-спектрометра рекомендуется для ранней диагностики нарушений клеточного энергообмена у детей с признаками дисплазии соединительной ткани, такими как пролапс митрального клапана.

**Ключевые слова:** дети, дисплазия соединительной ткани, пролапс митрального клапана, карнитин, ацилкарнитины, аминокислоты, метионин, энерготропная терапия.

**Для цитирования:** Баедилова М.Т., Суменко В.В., Сухоруков В.С., Лебедькова С.Е., Трусова О.Ю. Эффективность энерготропной терапии при нарушении клеточного энергообмена у детей с пролапсом митрального клапана. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 74–80. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-74-80

**Objective:** to determine impairments in cell energy metabolism (the levels of amino acids and carnitine) in children with connective tissue dysplasia, such as mitral valve prolapse, and to evaluate the efficiency of energy-rich therapy.

**Subjects and methods.** High-performance liquid chromatography-mass spectrometry was used to determine the levels of carnitines and amino acids in dried blood spots from 57 children with mitral valve prolapse (1–2 variants without regurgitation) and in 38 children having Health Groups 1 and 2. The clinical efficiency of prolonged (12-month) combined use of energy-rich medications (L-carnitine, coenzyme Q<sub>10</sub>) was evaluated.

**Results.** As compared with the controls, the children with mitral valve prolapse showed a significant change, although not beyond the normal range, in the values of free and bound carnitine and amino acids (primarily methionine). There was a significant increase of these indicators in the blood during 12-month combined energy-rich therapy.

**Conclusion.** The findings suggest that there are moderate, but significant tissue metabolic changes in children with mitral valve prolapse. The found changes are a rationale for the use of energy-rich therapy in this category of children. Analysis of dried blood spots by liquid chromatography tandem mass spectrometry is recommended for the early diagnosis of cellular energy metabolic disturbances in children with signs of connective tissue dysplasia, such as mitral valve prolapse.

**Key words:** children, connective tissue dysplasia, mitral valve prolapse, carnitine, acylcarnitines, amino acids, methionine, energy-rich therapy.

**For citation:** Baedilova M.T., Sumenko V.V., Sukhorukov V.S., Lebedkova S.E., Trusova O.V. Efficiency of energy-rich therapy for cellular energy metabolic disturbances in children with mitral valve prolapse. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62: (1): 74–80 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-74-80

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Баедилова Марина Термихановна – заочный аспирант кафедры педиатрии Института последипломной подготовки Оренбургского государственного медицинского университета  
Суменко Владимир Валерьевич – к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института последипломной подготовки Оренбургского государственного медицинского университета

Лебедькова Светлана Евгеньевна – д.м.н., проф. кафедры педиатрии Института последипломной подготовки Оренбургского государственного

медицинского университета

Трусова Оксана Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии института последипломной подготовки Оренбургского государственного медицинского университета

460000 Оренбург, ул. Советская, д. 6.

Сухоруков Владимир Сергеевич – д.м.н., проф., зав. научно-исследовательской лабораторией общей патологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

**В** течение нескольких последних десятилетий в медицине интенсивно формируются представления о роли нарушений клеточного энергообмена (энергетики) в течении самых разнообразных патологических процессов. В связи с этим все больше расширяется представление о распространенности состояний, связанных с митохондриальной дисфункцией. Значительный круг заболеваний, в том числе болезни соединительной ткани, включает в себя те или иные нарушения клеточной энергетики как вторичные звенья патогенеза [1–3]. Соединительнотканная дисплазия может свидетельствовать о незрелости, функциональной недостаточности ферментативных систем, синтеза коллагена и о нарушениях клеточного энергообмена [2, 4, 5].

По данным И.В. Леонтьевой и С.Е. Лебедевой, недостаточное поступление субстратов энергетического процесса может встречаться на фоне разнообразной патологии [6]. При этом гипоксия является одной из наиболее частых причин нарушения энергетического баланса. Она характеризуется разобщением клеточного дыхания, недостаточностью биологического окисления и дефицитом энергетики в организме, что может служить одним из важнейших патогенетических аспектов формирования дисплазии соединительной ткани вообще и пролапса митрального клапана в частности.

Пролапс митрального клапана в связи с высокой распространенностью как в детской, так и во взрослой популяции является предметом пристального внимания врачей различного профиля [7]. Установлено, что первичный пролапс митрального клапана занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистых заболеваний детского возраста, встречаясь в 34,68% случаев [8]. Однако до настоящего времени остаются не изученными основные биохимические механизмы, влияющие на развитие пролапса митрального клапана, а соответственно и не проводятся адекватные мероприятия с целью предотвращения осложнений.

Учитывая вышесказанное, актуальным является расширение спектра аналитических методов изучения тканевой энергетики и обоснование назначения энерготропной терапии. Стратегия лечения детей с пролапсом митрального клапана должна быть направлена на повышение эффективности биологических процессов тканевого дыхания путем использования активаторов переноса электронов в дыхательной цепи, кофакторов энзимных реакций энергетического обмена, антиоксидантов, L-карнитина, лекарственных средств, способствующих уменьшению степени лактатацидоза, что улучшит качество жизни детей и предупредит осложнения [9–12]. Левокарнитин (элькар 30%) и коэнзим Q<sub>10</sub> (кудесан) являются метаболически активными препаратами, которые своей мишенью имеют процессы энергетического обмена. L-карнитин функционирует в качестве переносчика длинноцепочечных жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии с образованием

АТФ и ацетил-КоА. Коэнзим Q<sub>10</sub> стимулирует тканевое дыхание (аэробные процессы), принимает участие в переносе электронов в электронно-транспортной цепи митохондрий [11, 12].

Исходя из сказанного, актуальным представляется изучение патологического процесса, связанного с митохондриальной дисфункцией при пролапсе митрального клапана у детей, и разработка современных подходов к лечению энерготропными препаратами

**Цель исследования:** выявить признаки нарушения тканевого метаболизма на основании изучения уровня аминокислот, свободного карнитина и ацилкарнитиннов у детей с пролапсом митрального клапана, а также оценить эффективность энерготропной терапии у этой группы больных.

### Характеристика детей и методы исследования

На первом этапе проведено обследование 2600 детей 8–14 лет, проживающих в Оренбургской области. Обследование включало выкопировку данных из амбулаторных карт (Ф №112), анкетирование детей, их родителей и клинический осмотр. Последний предусматривал выявление признаков дисплазии соединительной ткани по критериям согласно Российским клиническим рекомендациям [2], ЭКГ («Bioset – 800», Германия), эхокардиографическое исследование (Vivid 7). В результате выделено 100 детей (48 мальчиков и 52 девочки) с пролапсом митрального клапана (1–2-й вариант без регургитации) и 40 детей 1-й и 2-й групп здоровья без пролапса митрального клапана. При этом были исключены дети с хронической сердечно-сосудистой патологией.

На втором этапе сформированы следующие группы: основная – 57 детей с пролапсом митрального клапана (1–2-й вариант без регургитации) и контрольная – 38 детей с 1–2-й группой здоровья без пролапса митрального клапана.

В дальнейшем группу детей с пролапсом митрального клапана разделили на две подгруппы: дети 1-й подгруппы (n=29) получали комплексное лечение, включающее немедикаментозную (охранительный режим, седативную фитотерапию, массаж позвоночника, электрофорез воротниковой зоны с магнием и бромом) и медикаментозную терапию (поливитамины и энерготропные препараты); дети 2-й подгруппы (n=28) получали комплексное лечение без энерготропных препаратов.

Энерготропная терапия проводилась с применением сочетания препаратов в течение 12 мес с перерывом 30 дней через каждые 3 мес:

– элькар 300 мг/мл (активное вещество: левокарнитин, рег. номер ЛСР – 006143/10, фирма производитель ООО «ПИК-ФАРМА») в возрастной дозировке: детям с 7 до 12 лет по 0,3 г (16 капель), с 12 до 14 лет по 0,5 г (27 капель) 2 раза в день, за 30 мин до еды;

– кудесан (активное вещество: убихинон (коэнзим Q<sub>10</sub>), рег. номер ЛСР – 003092/10, 2010-04-

12, фирма производитель АКВИОН/ВНЕШТОРГ ФАРМА ООО (Россия) в дозировке: с 7 до 12 лет по 8 капель, с 12 до 14 лет по 12 капель во время приема пищи в первой половине дня.

Для изучения показателей тканевого метаболизма у детей основной и контрольной групп был проведен комплексный количественный анализ содержания аминокислот, связанного и свободного карнитина в сухих пятнах крови с помощью жидкостного тандемного хромато-масс-спектрометра Agilent Technologies 6410 Triple Quad LC/MS (США). Материалом исследования служила капиллярная кровь, взятая из пальца. У всех законных представителей детей, участвующих в исследовании, было взято информированное согласие на забор периферической крови, а также получено разрешение локального этического комитета на проведение данного исследования.

Статистическая обработка материала проведена путем подсчета показателя средних величин ( $M$ ) и ошибки ( $m$ ). Математическая оценка результатов исследования включала применение общепринятых методов вариационной статистики с вычислением критерия Стьюдента–Фишера с использованием программы Excel, анализа ранговой корреляции Спирмена (программа Statistika 10.0).

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что уровень аминокислот, свободного карнитина и ацилкарнитин в основной и контрольной группах не выходил за пределы возрастной нормы. Однако при сравнении средних показателей обнаружены достоверные различия между основной и контрольной группой. У детей с пролапсом митрального клапана зарегистрировано достоверно пониженное по сравнению с контрольной группой содержание ряда аминокислот: метионина – более чем в 5 раз, орнитина – в 3 раза и др. (табл. 1).

Кроме того, у детей с пролапсом митрального клапана отмечено достоверное снижение по сравнению с контрольной группой уровня свободного карнитина в среднем в 1,2 раза, связанного карнитина – в 1,7 раза, показателя отношения свободного и связанного карнитина – в 1,6 раза (табл. 2). Следует еще раз отметить, что при этом абсолютные показатели свободного, связанного карнитина, отношение свободного и связанного карнитина у детей с пролапсом митрального клапана, как и в группе контроля, находились в пределах возрастной нормы. Полученные данные, по нашему мнению, могут свидетельствовать о скрытой митохондриальной недостаточности (энергодифицитном диатезе) у детей основной группы.

Таблица 1. Аминокислотный состав крови у детей основной (с пролапсом митрального клапана) и контрольной групп

Аминокислота	Основная группа ( $n=57$ )	Контрольная группа ( $n=38$ )	Кратность различий
	мкмоль/л ( $M\pm m$ )		
Аспарагиновая кислота (Asp)	110,67±4,79	201,35±4,91**	1,9
Глутаминовая кислота (Glu)	203,41±9,5	498,29±11,51**	2,5
Тирозин (Tyr)	57,97±2,96	108,0±5,74**	1,9
Аргинин (Arg)	56,48±1,11	96,84±2,61**	1,7
Цитруллин (Cit)	23,80±0,69	48,36±1,89**	2,0
Фенилаланин (Phe)	38,82±1,45	76,82±4,11**	2,0
Метионин (Met)	6,27±0,35	37,11±0,72**	5,9
Орнитин (Orn)	166,48±2,14	491,78±5,57**	3,0
Лейцин/изолейцин (Xle)	152,10±9,88	183,90±11,76*	1,2
Валин (Val)	176,88±6,10	291,53±14,10**	1,7
Аланин (Ala)	172,73±5,01	181,53±10,74	1,1
Глицин	178,3±5,4	299,28±13,36**	1,7

Примечание. \*- $p<0,05$ , \*\*- $p<0,001$  – достоверность различия между группами.

Таблица 2. Показатели карнитинового обмена у детей основной (с пролапсом митрального клапана) и контрольной групп

Показатель	Основная группа ( $n=57$ )	Контрольная группа ( $n=38$ )	Кратность различий
	мкмоль/л ( $M\pm m$ )		
C0 (свободный карнитин)	39,17±0,71	48,305±1,10*	1,2
Связанный карнитин	6,71±0,44	11,2±0,52*	1,7
Связанный карнитин /свободный карнитин	0,14±0,01	0,23±0,01*	1,6

Примечание. \*- $p<0,001$  – достоверность различия между группами.

# Элькар®

ЛЕВОКАРНИТИН

## Источник дополнительной энергии

### Элькар у детей с пролапсами клапанов сердца

- ♥ повышает образование энергии в клетках из жиров
- ♥ восстанавливает проводимость и процессы реполяризации в миокарде
- ♥ уменьшает выраженность аритмий
- ♥ хорошо переносится, безопасен при длительном применении



Курс лечения  
для детей с ПМК  
в возрастных дозировках  
в течение 12 мес.



На основании полученных результатов было принято решение о целесообразности применения комбинированной энерготропной терапии у детей с пролапсом митрального клапана с оценкой ее эффективности через 12 мес. В 1-й подгруппе детей, получавших энерготропную терапию, по сравнению с исходным уровнем и с показателями у детей 2-й подгруппы (энерготропная терапия не проводилась), зарегистрировано значительное увеличение содержания в крови метионина, орнитина, глутаминовой кислоты и других аминокислот (табл. 3).

Показатель свободного карнитина в 1-й подгруппе детей увеличился на 1,5 мкмоль/л или в 1,2 раза, связанного карнитина – на 2,5 мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), отношение связанного и свободного карнитина увеличилось в 1,5 раза, по сравнению с показателями 2-й подгруппой (табл. 4). Проведенный корреляционный анализ выявил достоверную прямую корреляционную зависимость между применением комбинированной энерготропной терапии и повышением уровня аспарагиновой кислоты, метионина, тирозина, глицина, валина, связанного карнитина (табл.5).

Таким образом, у детей с одной из форм проявлений дисплазии соединительной ткани – пролапсом

митрального клапана после энерготропной терапии отмечена динамика ряда показателей аминокислот и карнитинов. Особенно обращает внимание достоверное повышение уровня метионина, свободного и связанного карнитина (см. табл. 3,4). Выявленные изменения аминокислотного и карнитинового спектра очевидно взаимосвязаны. Карнитин усваивается вместе с пищей и синтезируется в печени из аминокислот лизина и метионина. Метионин в процессе обмена выступает в качестве донора метильных групп. Поэтому изменения уровня его производных являются косвенными признаками динамики содержания самого карнитина [13].

### Заключение

Проведенный анализ спектра карнитинов и аминокислот у детей с пролапсом митрального клапана свидетельствует об умеренных, но достоверных изменениях тканевого метаболизма в виде снижения уровня карнитина и отдельных аминокислот, прежде всего метионина. При проведении комбинированной энерготропной терапии в течении 12 мес, выявлено достоверное увеличение уровня аминокислот (прежде всего метионина) и связанного и свободного кар-

Таблица 3. Аминокислотный состав в крови у детей с пролапсом митрального клапана в анамнезе через 12 мес

Аминокислота	1-я подгруппа после энерготропной терапии (n=29)	2-я подгруппа без энерготропной терапии (n=28)	Кратность различий
	мкмоль/л ( $M \pm m$ )		
Аспарагиновая кислота (Asp)	152,16±6,10	112,1±4,3#	1,4
Глутаминовая кислота (Glu)	325,10±5,96	214,2±8,7#	1,5
Тирозин (Tyr)	79,52±4,71	55,4±3,1#	1,4
Аргинин (Arg)	87,23±0,59	61,2±2,07#	1,4
Цитруллин (Cit)	36,18±0,83	25,9±1,5#	1,4
Фенилаланин (Phe)	57,51±2,30	40,1±1,72#	1,4
Метионин (Met)	28,39±0,40	7,15±0,42#	4,0
Орнитин (Orn)	379,38±3,91	168±3,78#	2,3
Лейцин/Изолейцин (Xle)	170,51±7,93	150,9±9,08	1,1
Валин (Val)	214,08±8,44	177,3±7,45**	1,2
Аланин (Ala)	200,61±6,66	174,6±6,13*	1,1
Глицин	244,08±6,58	175,7±6,21#	1,4

Примечание. \*- $p < 0,05$ , \*\*- $p < 0,01$ , #- $p < 0,001$  – достоверность различия между подгруппами.

Таблица 4. Показатели карнитинового обмена у детей с пролапсом митрального клапана в анамнезе через 12 мес

Показатель	1-я подгруппа после энерготропной терапии (n=29)	2-я подгруппа без энерготропной терапии (n=28)	Кратность различий
	мкмоль/л ( $M \pm m$ )		
C0 (свободный карнитин)	42,25±0,95	38,9±0,6*	1,2
Связанный карнитин	9,27±0,45	5,83±0,52**	1,6
Связанный карнитин /свободный карнитин	0,22±0,01	0,149±0,01**	1,5

Примечание. \*- $p < 0,05$ , \*\*- $p < 0,001$  – достоверность различия между группами.

Таблица 5. Корреляционная зависимость энерготропной терапии с показателями аминокислотного состава и карнитинового обмена у детей с пролапсом митрального клапана

Метаболический показатель	Статистический показатель	
	R Спирмена	p-уровень
Аспарагиновая кислота (Asp)	0,65	0,0000
Глутаминовая кислота (Glu)	0,29	0,0277
Тирозин (Tyr)	0,35	0,0079
Аргинин (Arg)	0,27	0,0500
Цитруллин (Cit)	0,14	0,2953
Фенилаланин (Phe)	0,11	0,4196
Метионин (Met)	0,55	0,0000
Орнитин (Orn)	0,10	0,4572
Лейцин/изолейцин (Xle)	0,02	0,8995
Валин (Val)	0,30	0,0370
Аланин (Ala)	0,18	0,1922
Глицин	0,34	0,0100
С0 (свободный карнитин)	0,28	0,0041
Связанный карнитин	0,46	0,0003
Связанный карнитин /свободный карнитин	0,70	0,0000

нитинов, что в результате приводит к относительной нормализации показателей тканевого метаболизма у детей с пролапсом митрального клапана.

Применение технологии анализа сухих пятен крови с помощью жидкостного tandemного хромато-масс-спектрометра рекомендуется для ранней

диагностики нарушений клеточного энергообмена у детей с признаками дисплазии соединительной ткани, такими как пролапс митрального клапана. Установленные изменения тканевого метаболизма являются обоснованием применения энерготропной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011; 288. [Sukhorukov V.S. Essays mitochondrial pathology. Moscow: ID "MEDPRAKTIKA-M", 2011; 288. (in Russ)]
2. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н., Алимova И.Л., Антонова Н.С., Апенченко Ю.С. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей, алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций разработан комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при российском научном обществе терапевтов. Медицинский вестник Северного Кавказа 2015; 10: 1 (37): 5–35. [Kadurina T.I., Gnusaev S.F., Abbakumova L.N., Alimova I.L., Antonova N.S., Apenchenko Yu.S. et al. Multi-factor hereditary disorders of connective tissue in children. diagnostic algorithms. Tactics of conducting. Russian Draft recommendations developed by the Expert Committee of the pediatric group "Dysplasia of connective tissue" in the Russian Scientific Society of Physicians. Meditsinskij vestnik Severnogo Kavkaza 2015; 10: 1 (37): 5–35. (in Russ)]
3. Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Семячкина С.В., Сухоруков В.С., Сафронова О.Н., Новиков П.В. Медикаментозная коррекция нарушений клеточной биоэнергетики у больных с моногенными заболеваниями соединительной ткани. Педиатрическая фармакология 2003; 1: (1): 41–44. [Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Semyachkina S.V., Sukhorukov V.S., Safronov O.N., Novikov P.V. Medicamentous correction of cellular bioenergy disorders in patients with monogenic connective-tissue diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2003; 1: (1): 41–44. (in Russ)]
4. Демин В.Ф., Ключников С.О., Ключникова М.А. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста. *Вопр соврем педиатр* 2005; (1): 50–56. [Demmin V.F., Kluchnikov S.O., Klyuchnikova M.A. Meaning of connective tissue dysplasia in childhood disease. *Current pediatrics* 2005; (1): 50–56. (in Russ)]
5. Нечаева Г., Викторова И., Друк И. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями. *Врач* 2006; (1): 19–23. [Nechayeva G., Viktorova I., Druk I. Connective tissue dysplasia: incidence, phenotypic traits, association with other diseases. *Vrach* 2006; (1): 19–23. (in Russ)]
6. Леонтьева И.В., Лебедькова С.Е. Миокардиодистрофия у детей и подростков. М: Медицина 2010; 113. [Leont'eva I.V., Lebed'kova S.E. Myocardiodystrophy in children and adolescents. Moscow: Meditsina 2010; 113. (in Russ)]
7. Белозеров Ю.М., Османов И.М., Магомедова Ш.М. Проблема пролапса митрального клапана у детей и подростков. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2009; (4): 15–23. [Belozerov Yu.M., Osmanov I.M., Magomedova Sh.M. The problem of mitral valve prolapse in children and adolescents. *Ros vestn perinatol i pediater* 2009; (4): 15–23. (in Russ)]
8. Оганов Р.Г., Лебедькова С.Е., Челпаченко О.Е., Суменко В.В. Дисплазии соединительной ткани. М 2009; 219.

- [Oganov R.G., Lebed'kova S.E., Chelpachenko O.E., Sumenko V.V. Dysplasia of connective tissue. Moscow, 2009; 219. (in Russ)]
9. Гренио Л.П. Коэнзим Q<sub>10</sub> в клинической практике. Библиотека практикующего врача. М: Медицина 2006; 120. [Grenio L.P. Coenzyme Q<sub>10</sub> in clinical practice. Library practitioner. Moscow: Meditsina 2006; 120. (in Russ)]
  10. Брин И.Л. Элькар (20% раствор L-карнитина) в педиатрии. Научный обзор. М 2005; 36. [Brin I.L., Elkar (20% solution of L-carnitine) in pediatrics. Scientific review. Moscow 2005; 36. (in Russ)]
  11. Ключников С.О., Ильяшенко Д.А., Ключников М.С. Обоснование применения L-карнитина и коэнзима Q<sub>10</sub> у подростков. Вopr соврем педиатр 2008; 7: (4): 102–104. [Kluchnikov S.O., Pyashenko D.A., Kluchnikov M.S. Reasonable treatment of adolescents with L-carnitine and coenzyme Q<sub>10</sub>. Current pediatrics 2008; 7: (4): 102–104. (in Russ)]
  12. Баедилова М.Т., Лебедькова С.Е., Суменко В.В., Рошчупкин А.Н., Сухоруков В.С., Трусова О.Ю. и др. Клиническая эффективность энерготропной терапии у детей с синдромом хронической усталости при дисплазии соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа 2016; (11): 2–2: 294–298. [Baedilova M.T., Lebed'kova S.E., Sumenko V.V., Roshchupkin A.N., Sukhorukov V.S., Trusova O.Yu. et al. Clinical efficacy energotropic therapy in children with chronic fatigue syndrome with connective tissue dysplasia. Meditsinskij vestnik Severnogo Kavkaza 2016; (11): 2–2: 294–298. (in Russ)]
  13. Сухоруков В.С., Золкина И.В., Мамедов И.С., Глаговский П.Б. Оценка показателей карнитинового и аминокислотного обмена у детей с врожденными пороками сердца. Лабораторная служба 2015; (1): 16–19. [Sukhorukov V.S., Zolkina I.V., Mamedov I.S., Glagovsky P.B. Estimation of the carnitine, and amino acid metabolism in children with congenital heart disease. Laboratornaya sluzhba 2015; (1): 16–19. (in Russ)]

Поступила 24.11.16

*Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить*

Received on 2016.11.24

*The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported*

## Роль геномной нестабильности и экспрессии генной сети белка p53 в процессах онкогенеза в 1–2-м поколении детей, проживающих на радиационно загрязненных территориях

Л.С. Балева, В.С. Сухоруков, А.Е. Сипягина, Н.М. Карахан, А.С. Воронкова, А.Р. Садыков

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава Российской Федерации, Москва, Россия

## The role of genomic instability and expression of the p53 protein gene network in the processes of oncogenesis in first- and second-generation children living in radioactively contaminated areas

L.S. Baleva, V.S. Sukhorukov, A.E. Sipyagina, N.M. Karakhan, A.S. Voronkova, A.R. Sadykov

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

В настоящей работе для дальнейшего изучения влияния радиационного фактора на состояние здоровья жителей 1-го и 2-го поколений, подвергшихся воздействию радиации, проведены кариологические (цитологические) исследования с помощью микроядерного теста. Установлено, что наибольшие изменения были выражены у лиц 1-го поколения (у матерей) с новообразованиями. Кариологические изменения у их детей были аналогичны материнским, хотя в момент обследования данные о наличии новообразований у этих детей отсутствовали. Увеличение числа клеток со двоядными ядрами является индикатором токсического действия радиационных факторов и дополнительным прогностическим признаком их потенциальной канцерогенной активности.

Для углубления понимания механизмов воздействия радиационного фактора на состояние здоровья жителей, подвергшихся воздействию радиации, методом Nanostring была исследована экспрессия генной сети белка p53, играющего важную роль в защите организма от развития онкологической патологии. Выявлены 24 статистически достоверно изменяющих свою экспрессию гена генной сети белка p53, среди них 5 генов, подвергшихся максимальным изменениям экспрессии, что свидетельствует о повышенном риске развития злокачественных новообразований у этих жителей. Проведенное исследование позволяет предполагать передачу специфических последствий облучения и соответственно риска онкогенеза трансгенеративно.

**Ключевые слова:** дети, матери, жители 1–2-го поколения радиационно-загрязненных территорий, ионизирующее излучение, технология Nanostring, цитологические (кариологические) показатели, микроядерный тест, генная сеть белка p53.

**Для цитирования:** Балева Л.С., Сухоруков В.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Воронкова А.С., Садыков А.Р. Роль геномной нестабильности и экспрессии генной сети белка p53 в процессах онкогенеза в 1–2-м поколении детей, проживающих на радиационно загрязненных территориях. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62: (1): 81–86. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-81-86

In this investigation, karyological (cytologic) examinations using the micronucleus test were conducted to further study the influence of a radiation factor on the health of first- and second-generation residents exposed to radiation. The most changes were established to be pronounced in first-generation individuals (mothers) with neoplasms. Karyological changes in their children were similar to maternal ones although there was no evidence of neoplasms in these children at the time of examination. The increase in the number of binucleated cells is an indicator for the toxic effect of radiation factors and an additional prognostic sign of their potential carcinogenic activity.

To deepen the understanding of the mechanisms of action of the radiation factor on the health of residents exposed to radiation, the NanoString method was used to study the expression of the gene network of p53 protein that plays an important role in protecting the body against cancer. Twenty-four 24 genes statistically significantly changing the expression of the p53 protein gene network were identified; among them there were 5 genes that had undergone the maximum expression changes, which suggests that indicates there is an increased risk for malignant tumors in these residents. The study may indicate the transgenerational oncogenic transmission of the specific effects of radiation and, consequently, the risk of cancer.

**Key words:** children, mothers, first- and second-generation residents of radioactively contaminated areas, ionizing radiation, Nanostring technology, cytological (karyological) indicators, micronucleus p53 protein gene network.

**For citation:** Baleva L.S., Sukhorukov V.S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Voronkova A.S., Sadykov A.R. The role of genomic instability and expression of the p53 protein gene network in the processes of oncogenesis in first- and second-generation children living in radioactively contaminated areas. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2017; 62: (1): 81–86 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-81-86

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Балева Лариса Степановна – д.м.н., проф., рук. отдела радиационной экопатологии детского возраста НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Сипягина Алла Евгеньевна – д.м.н., гл. научн. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Карахан Наталья Марковна – к.б.н., вед. научн. сотр. отдела радиационной экопатологии детского возраста НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Сухоруков Владимир Сергеевич – д.м.н., проф., зав. научно-исследовательской лабораторией общей патологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Воронкова Анастасия Сергеевна – науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории общей патологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева  
Садыков Арсений Русланович – ординатор РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.

В результате аварии на ЧАЭС значительная часть детского и взрослого населения подверглась и продолжает подвергаться низкоинтенсивному воздействию малых доз радиации, проживая на территориях, загрязненных радионуклидами. В последние годы наблюдается повышение заболеваемости, тенденция к хронизации болезней, учащение случаев развития иммунодефицитных состояний, аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований. Следует отметить, что у детей, растущий организм которых обладает наибольшей радиочувствительностью, эти соматические эффекты особенно выражены [1–3].

По мнению В.А. Шевченко, наиболее сложна «оценка вероятности появления наследственных отклонений у потомков облученных людей» [4]. Автор подчеркивает, что особенно важна «разработка критериев оценки генетических последствий воздействия радиации» и учет больных детей, имеющих те или иные генные наследственные дефекты (дополнительно к спонтанному уровню).

По данным литературы, ионизирующая радиация, даже в малых дозах, вызывает цитогенетические нарушения – повреждения ДНК различного характера: двунитевые разрывы ДНК, увеличение уровня аберрантных метафаз, аббераций хроматидного и хромосомного типов (одиночные фрагменты, парные фрагменты, дицентрические, кольцевые хромосомы, транслокации, делеции) [5–8]. В этих работах геномная нестабильность определялась по уровню цитогенетических нарушений в делящихся клетках (хромосомных аббераций, сестринских хроматидных обменов и др.). Феномен геномной нестабильности в соматических клетках способен оказывать существенное влияние на состояние здоровья не только самих облученных лиц, но и их потомков, приводя, прежде всего, к повышению канцерогенного риска у части лиц. У большинства подвергнувшихся облучению детей с выраженными дисгеномными нарушениями наблюдались комбинированные отклонения, затрагивающие различные звенья иммунитета. Особенности формирования иммунного статуса у таких пациентов могут не только реализоваться в иммунодефицитных состояниях с последующим развитием или активацией инфекционных процессов, хронических заболеваний, но и провоцировать канцерогенез [9]. В последние годы в качестве альтернативного (скринингового) метода для исследования характера и наследования геномной нестабильности широко используются кариологические показатели микроядерного теста в лимфоцитах и клетках буккального эпителия [10–12].

Возникающие вследствие воздействия радиации мутационные процессы у подвергнувшегося облучению населения и возможность их трансгенерационной передачи относятся к области сложных научных проблем, связанных со многими разделами современной

медицины и радиобиологии [13–15]. Этот вопрос требует тщательного исследования с использованием современных молекулярно-генетических технологий (позволяющих судить о состоянии генетического аппарата облученных лиц и их потомков) и последующего длительного клинического наблюдения за поколениями населения, подвергнувшегося радиационному воздействию.

В настоящей работе для дальнейшего изучения влияния радиационного фактора на состояние здоровья детей 1-го и 2-го поколений, подвергнувшихся воздействию радиации (в частности, влияния радиационного фактора на онкогенез), методом Nanostring была исследована экспрессия генной сети белка p53, играющего важную роль в защите организма от формирования онкологической патологии [16]. Как и любой ген, ген *TP53* вовлечен во взаимодействие с большим количеством других генов и их белковых продуктов, образуя с каждым из них отрицательные и положительные обратные связи в генной сети p53. Поэтому исследование только одного, хотя и самого важного гена, в отрыве от его сети ограничивает понимание процесса канцерогенеза в условиях хронического воздействия малых доз ионизирующей радиации в поколениях лиц, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения.

#### Группы обследованных пациентов и методы исследования

Для оценки повышенного риска онкогенеза обследовали 36 постоянных жителей из территорий Российской Федерации, подвергнувшихся загрязнению радионуклидами вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. Они составили группу наблюдения. Из 36 жителей было 13 матерей, родившихся в 1969–1987 гг., которые были отнесены к 1-му поколению, 2-е поколение составили дети, рожденные этими матерями, – всего 23 ребенка (по 1–2–3 у этих матерей) в возрасте до 17 лет (включительно).

В группу сравнения вошли 12 человек: из них 6 взрослых (1-е поколение) и 6 детей (2-е поколение) аналогичных годов рождения, проживающих в регионах, не подвергнувшихся радиационному воздействию.

Препараты эпителиальных клеток буккального эпителия готовили и анализировали в соответствии с методическими рекомендациями «Оценка цитологического и цитогенетического статуса слизистых оболочек полости носа и рта у человека» [17] и оценивали в промилях (‰) – на 1000 просмотренных клеток.

Состояние генетического аппарата облученных лиц и их потомков исследовали путем анализа уровня экспрессии генной сети белка p53 методом Nanostring. Указанная генная сеть состоит из огромного количества генов, список которых регулярно пополняется. При создании панели для этой сети мы отобрали, по данным литературы, 102 гена, наиболее тесно связанных как на молекулярном, так и на функциональ-

ном уровнях с геном *TP53*, и 6 генов домашнего хозяйства, которые были выбраны в качестве контрольных. Итого в панели использовали 108 генов.

Экспрессия генов генной сети p53 жителей загрязненных регионов 1-го и 2-го поколений анализировалась на цифровом анализаторе нуклеиновых кислот nCounter (Nanostring technologies, США). Для анализа экспрессии генной сети p53 использовали образцы РНК, выделенные из лимфоцитов свежей периферической крови всех 48 обследуемых индивидуумов. Использовались два вида зондов – репортерный и захватывающий. Каждый зонд имел 50- нуклеотидную комплементарность к последовательности РНК исследуемого гена.

Полученные результаты экспрессии генов были нормированы и статистически обработаны. Обработка данных осуществлялась с помощью статистического пакета NCSS 11. Полученные в группах данные сравнивались между собой по непараметрическому критерию Манна–Уитни.

### Результаты и обсуждение

Результаты проведенного нами ранее микроядерного теста в клетках буккального эпителия выявили ряд закономерностей [11]. Так, полученные в исследовании данные на моделях отдельных семей предварительно позволили нам рассматривать цитогенетические показатели клеток с микроядрами и протрузиями у детей в качестве предикторов канцерогенеза (рис. 1 а,б).

По сведениям литературы, микроядра и протрузии могут рассматриваться как биомаркеры канцерогенного эффекта и быть самым ранним проявлением риска рака ротовой полости, лимфатических узлов, грудной клетки [18–20]. По нашим данным, максимальные кариологические (цитологические) изменения были выражены у матерей (1-е поколение) с новообразованиями, в том числе злокачественными (щитовидной железы, молочной железы) и перенесших оперативное лечение по поводу этих заболеваний. Кариологические изменения у их детей (2-е поколение) аналогичны материнским, хотя в момент обследования данные о наличии новообразований у этих детей отсутствовали.

Таблица. Гены генной сети белка p53 с достоверно ( $p < 0,05$ ) повышенной и пониженной экспрессией.

Гены с повышенной экспрессией		Гены с пониженной экспрессией	
<i>ST13</i>	<i>RCHY1</i>	<i>BRCA1</i>	<i>RB1</i>
<i>IER3</i>	<i>TP73</i>	<i>LRDD</i>	<i>SERPINE1</i>
<i>ABCB1</i>	<i>SHISA5</i>	<i>MRAS</i>	<i>SFN</i>
<i>CASP8</i>	<i>TP63</i>	<i>CASP2</i>	<i>HSP90AA1</i>
<i>FHL2</i>	<i>IGFBP1</i>	<i>CDK6</i>	<i>MAPK8</i>
		<i>CPB2</i>	<i>THBS1</i>
		<i>PERP</i>	<i>UQCRCF1</i>

Примечание. Жирным шрифтом отмечены 5 генов с особенно значительными различиями.

Возрастание количества двуядерных клеток в ответ на действие различных мутагенных факторов (в том числе радиации) свидетельствовало об увеличении клеточной пролиферации, направленной на образование новых клеток, замещающих поврежденные или погибшие клетки. Двуядерные клетки являются полиплоидными клетками. У таких клеток выше функциональная активность и генетическая нестабильность [11]. Ряд авторов считают, что увеличение числа клеток со сдвоенными ядрами служит индикатором токсического действия радиационных факторов, а кроме того, дополнительным прогностическим признаком их потенциальной канцерогенной активности (рис. 1 в, г).

Анализ результатов обследования детей (2-е поколение), рожденных от обследованных матерей (1-е поколение), продемонстрировал схожие изменения кариологических показателей у матерей и их детей. Это свидетельствовало о возможной трансгенерационной передаче геномной нестабильности в поколениях лиц, подвергшихся воздействию радиации.

При изучении уровня экспрессии гена *TP53* между исследуемой группой наблюдения (1-е и 2-е поколение жителей радиационно-загрязненных регионов) и группой сравнения достоверных различий не обнаружено. Однако анализ генной сети указанного белка демонстрирует значимые и передающиеся по наследству изменения, заключающиеся или в повышении, или в снижении экспрессии ряда функционально важных генов.

В ходе анализа результатов, полученных с помощью технологии Nanostring, выявлено 24 статистически достоверно изменяющих свою экспрессию гена сети p53, из них выбрано 5 генов, экспрессия которых была изменена в большей степени (см. таблицу). Наиболее значимыми оказались различия для 5 генов: *ST13*, *IER3*, *BRCA1*, *LRDD*, *MRAS* (рис. 2).

По данным литературы [21], ген *ST13* ингибирует опухолевый рост при различных видах рака. Понижение экспрессии *ST13* может приводить к риску развития карциномы желудка и колоректальной карциномы. Ген *IER3* высоко экспрессируется во многих опухолевых тканях, увеличение уровня синтезируемого белка может приводить к повышению риска опухолеобразования. Активно дискутируется роль

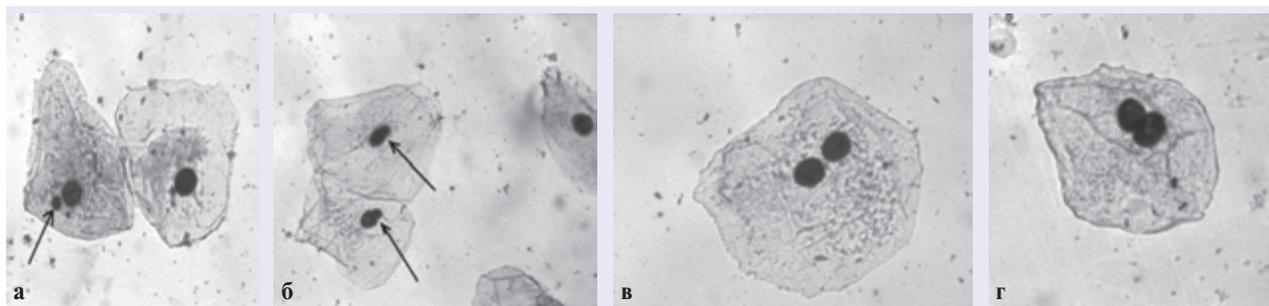


Рис. 1. Признаки потенциальной канцерогенной активности у детей 2-го поколения из регионов радиоактивного загрязнения: а – микроядро; б – протрузии, двуядерные клетки; в – изолированные, г – сдвоенные. (Собственные данные.)

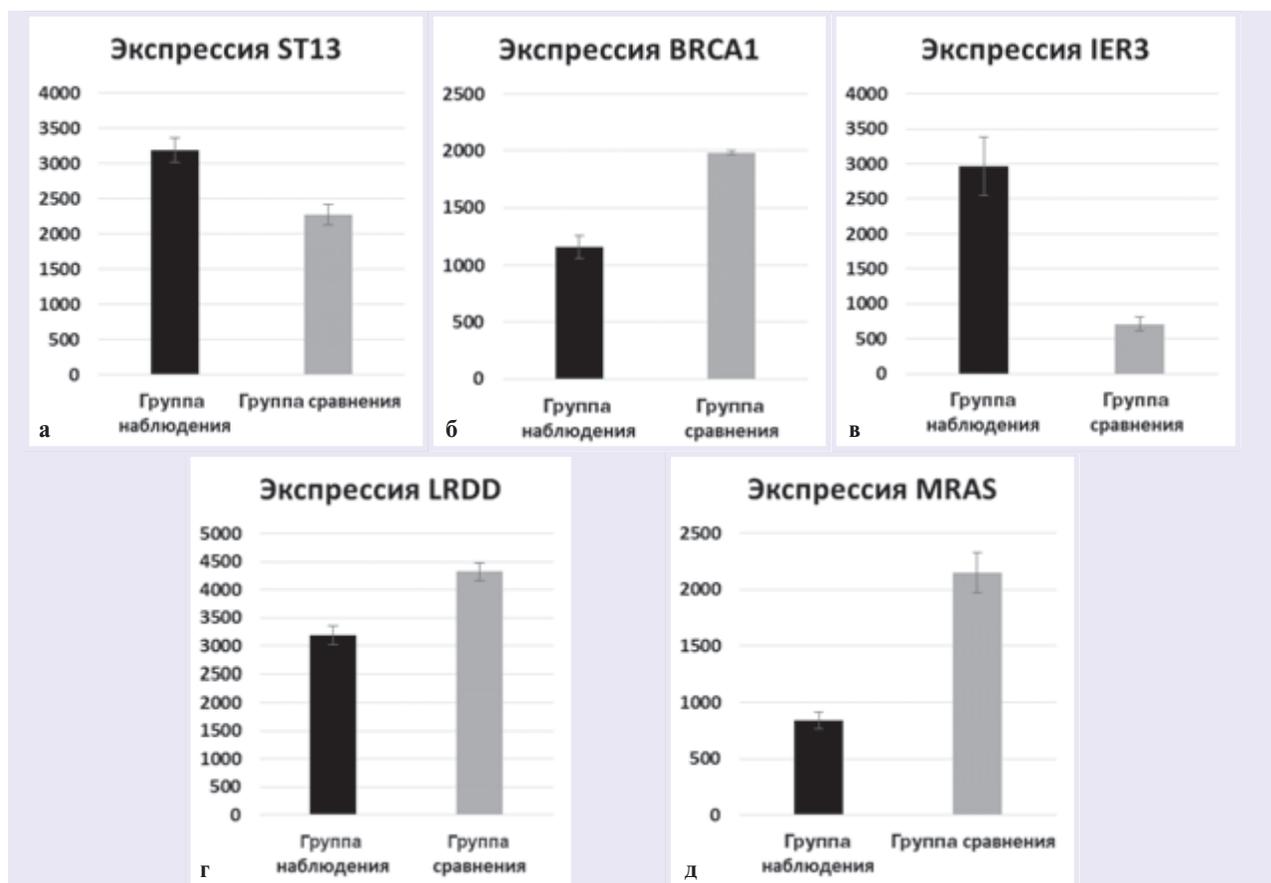


Рис. 2. Экспрессия генов *ST13* (а), *IER3* (б), *BRCA1* (в), *LRDD* (г), *MRAS* (д) у исследуемой группы и группы сравнения. Представлены средние значения в фемтомолях и разброс данных по стандартной ошибке среднего (SEM). (Рисунки составлены вторыми.)

экспрессии этого гена в регуляции апоптоза. Имеется тесная связь между экспрессией *IER3* и мутантными *TP53*, *Ki-67*, *EGFR*, выражающаяся большими размерами и более продвинутой стадией опухоли. Понижение уровня экспрессии *BRCA1* может приводить к увеличению риска рака молочной железы и яичников [22]. Снижение уровня экспрессии генов *LRDD* и *MRAS* может обусловить снижение апоптотической активности [23, 24].

Изменения экспрессии в 4 из 5 исследуемых генов относительно значений в группе сравнения свидетельствуют о повышенном риске развития злокачественных новообразований у жителей радиационно

загрязненных территорий. Так как ген *ST13* ингибирует опухолевый рост, мы вправе были ожидать, что экспрессия этого гена будет снижена, однако в группе наблюдения его экспрессия повышена относительно значений в группе сравнения, что может являться результатом ответа организма на уже возникшую опухоль или на высокий риск ее возникновения.

Анализ данных в семейном аспекте выявил схожие изменения в экспрессии генов как у матерей, так и у их детей, причем у детей эти изменения были более ярко выражены.

Таким образом, проведенное нами пилотное исследование экспрессии генной сети белка p53

методом Nanostring позволяет предполагать возможность трансгенерационной передачи специфических последствий облучения и соответственно риска развития онкологических заболеваний.

## Заключение

Полученные данные на моделях отдельных семей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, позволили нам рассматривать цитогенетические показатели клеток буккального эпителия

с микроядрами и протрузиями у 2-го поколения детей в качестве предикторов канцерогенеза. Кариологические исследования с помощью микроядерного теста и анализ экспрессии генной сети белка p53 с применением технологии Nanostring подтвердили возможность использования этих методов для оценки трансгенерационной передачи геномной нестабильности и риска развития онкологических заболеваний в поколениях лиц, подвергшихся воздействию радиации.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М. Состояние здоровья детского населения России, подвергшегося радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС. Итоги 29-летнего наблюдения Детского научно-практического центра противорадиационной защиты. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; (4): 6–10. [Baleva L.S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M. The state of health of children population of Russia affected by radioactive contamination following the accident at the Chernobyl nuclear power plant. The results of the 29-year observational study of Children's scientific-practical center of antiradiation protection. Ros vestn perinatol i pediater 2015; (4): 6–10. (in Russ)]
2. Балева Л.С., Кузьмина Т.Б., Сипягина А.Е., Засимова И.В. Состояние здоровья детей, облученных внутриутробно. Здоровье детей и радиация: актуальные проблемы и решения. Под ред. Балевой Л.С., Царегородтцева А.Д. М: Медиа Сфера 2001; 76–79. [Baleva L.S., Sipyagina A.E., Zasimova I.V. State of health of children, radiation-exposed antenatal. Health of children and radiation: issues of the day and decisions. L.S. Baleva, A.D. Tsaregorodtsev (eds). Moscow: Media Sfera 2001; 76–79. (in Russ)]
3. Сипягина А.Е. Радиочувствительность к малым дозам ионизирующего излучения у детей как основа развития соматических заболеваний: Автореф. дис... докт. мед. наук. М 2003; 47. [Sipyagina A.E. Radio sensitivity to small doses of ionizing radiation at children as a basis of development of somatic diseases: Avtoref. dis... dokt. med. nauk. Moscow 2003; 47. (in Russ)]
4. Шевченко В.А. Современные проблемы оценки генетического риска облучения человека. Радиационная биология. Радиоэкология. 2000; 40: (5): 630–639. [Shevchenko V.A. Modern problems of assessment of the genetic risk of human exposure. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya 2000; 40: (5): 630–639. (in Russ)]
5. Воробцова И.В. До и после Чернобыльской аварии (воспоминания, исследования, гипотезы). Радиационная биология. Радиоэкология 2016; 56: (3): 231–236. [Vorobtcova I.V. Before and after the Chernobyl accident (memories, research, hypothesis). Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya 2006; 46: (4): 466–474. (in Russ)]
6. Бондаренко Н.А. Состояние здоровья детей, облученных внутриутробно в различные сроки после аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих на территории, подвергшейся воздействию радионуклидов, и способы снижения негативных последствий радиационного воздействия: Автореф. дис... канд. мед. наук. М 2005; 25. [Bondarenko N.A. A state of health of the children irradiated inuterо in various terms after the Chernobyl accident, living in the territory which was affected by radionuclides and ways of decrease in negative consequences of radiation effects. Avtoref. diss... kand. med. nauk. Moscow 2005; 25. (in Russ)]
7. Яковлева И.Н., Сусков И.И., Балева Л.С. и др. Цитогенетические нарушения у лиц, подвергшихся воздействию радиойода в детском возрасте в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Детская онкология 2005; (3): 46–55. [Yakovlena I.N., Suskov I.I., Baleva L.S. et.al. Cytogenetic disorders at the persons which were affected by radioiodine at children's age as a result of the Chernobyl accident. Detskaya onkologiya 2005; (3): 46–55. (in Russ)]
8. Сусков И.И., Кузьмина Н.С., Сускова В.С., Балева Л.С., Сипягина А.Е. Проблема индуцированной геномной нестабильности как основы повышенной заболеваемости у детей, подвергающихся низкоинтенсивному воздействию радиации в малых дозах. Радиационная биология. Радиоэкология. 2006; 3: 46: (2): 167–177. [Suskov I.I., Kuzmina N.S., Suskova V.S., Baleva L.S., Sipyagina A.E. Problem of the induced genomic instability as a basis of the increased incidence at the children who are exposed to low-intensive influence of radiation in small doses. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya 2006; 3: 46: (2): 167–177. (in Russ)]
9. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Яковлева И.Н., Карахан Н.М., Егорова Н.И. Иммунологические особенности нарушений у детей, проживающих в регионах с различным уровнем радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС. Рос вестн перинатол педиатр 2015; (3): 85–89. [Baleva L.S., Sipyagina A.E., Yakovleva I.N., Karakhan N.M., Egorova N.I. Immunological features of violations at the children living in regions with various level of radio nuclide pollution after Chernobyl accident. Ros vestn perinatol pediater 2015; (3): 85–89. (in Russ)]
10. Корсаков А.В., Трошин В.П., Михалев В.П., Жилин А.В., Жилина О.В., Воробьева Д.А., Короткова Н.С. Сравнительная оценка частоты цитогенетических нарушений в буккальном эпителии детей на экологически неблагоприятных территориях Брянской области. Токсикологический вестник 2012; (1): 29–34. [Korsakov A.V., Troshin V.P., Mikhalev V.P., Zhilin A.V., Zhilina O.V., Vorob'yeva D.A., Korotkova N.S. Comparative evaluation of the frequency of cytogenetic damage in the buccal epithelium of children in ecologically unfavorable areas of the Bryansk region. Toksikologicheskij vestnik 2012; (1): 29–34. (in Russ)]
11. Балева Л.С., Номура Т., Сипягина А.Е., Карахан 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. Рос вестн перинатол педиатр 2016. 61: 3: 87–95 [Baleva L.S., Nomura T., Sipyagina A.Ye., Karakhan N.M., Yakusheva Ye.N., Yegorova N.I. Cytogenetic effects and the possibility of transgenerational transmission in generations of persons residing in the regions of radioactive contamination after the Chernobyl accident. Ros vestn perinatol pediater 2016; 61: (3): 87–95 (in Russ)]
12. Бродский В.Я., Урываева И.В. Клеточная полиплоидия. Проллиферация и дифференцировка. М: Наука 1981;

237. [Brodskiy V.Ya., Uryvayeva I.V. Cellular poliploidiya. Proliferation and differentiation. Moscow: Nauka 1981; 237. (in Russ)]
13. *Колоубаева С.Н.* Хромосомные aberrации, микроядра и апоптоз в лимфоцитах при радиационных воздействиях и других патологических состояниях. Автореф. дисс... докт. мед. наук. Обнинск 2010; 34. [Koliubaeva S N. Chromosomal aberrations, micronuclei and apoptosis in lymphocytes in radiation exposures and other pathological conditions. Avtoref. dis... dokt. med. nauk. Obninsk 2010; 34. (in Russ)]
  14. *Воробцова И.В.* Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома. Радиационная биология. Радиоэкология 2016; 46: (4): 441–446. [Vorobtcova I.V. Transgenerational transmission of radiation-induced genomic instability. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya 2006; 46: (4): 466–474. (in Russ)]
  15. *Сусков И.И., Агаджанян А.В., Кузьмина Н.С., Елисова Т.В., Иофа Э.Л., Нилова И.Н. и др.* Проблема трансгенерационного феномена геномной нестабильности у больных детей разных возрастных групп после аварии на ЧАЭС. Радиационная биология. Радиоэкология 2006; 46: (4): 466–474. [Suskov I.I., Agadzhanian A.V., Kuzmina N.S., Elisova T.V., Iofa E.L., Nilova I.N. et al. The problem of transgenerational phenomenon of genomic instability in patients of different age groups of children after the Chernobyl accident. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya 2006; 46: (4): 466–474. (in Russ)]
  16. *Poletto M., Legrand A.J., Fletcher S.C., Dianov G.L.* p53 coordinates base excision repair to prevent genomic instability. Nucleic Acids Res 2016; 44: (7): 3165–3175.
  17. *Беляева Н.Н., Сычева Л.П., Журков В.С., Шамарин А.А. и др.* Оценка цитологического и цитогенетического статуса слизистых оболочек полости носа и рта у человека. Методические рекомендации М 2005; 37. [Belyayeva N.N., Sycheva L.P., Zhurkov V.S., Shamarin A.A. et al. Assessment of the cytologic and cytogenetic status of mucous membranes of a cavity of a nose and mouth at the person. Methodical recommendations. Moscow 2005; 37. (in Russ)]
  18. *Cardozo R.S., Takahashi-Hyodo S., Peitl P. Jr., Ghilardi-Neto T., Sakamoto-Hojo E.T.* Evaluation of chromosomal aberrations, micronuclei and sister chromatid exchanges in hospital workers chronically exposed to ionizing radiation. Teratog Carcinog Mutagen 2001; (21): 431–439.
  19. *Нерсисян А.К., Арутюнян Р.М., Вартазарян Н.С. и др.* Цитогенетические нарушения в эксфолиативных клетках онкогинекологических больных. В сб. тез. докл. II Съезда Вавиловского общества генетиков и селекционеров. Санкт-Петербург, 2000; 2: 202. [Nersesyan A.K., Arutyunyan R.M., Vartazaryan N.S. et al. Cytogenetic disorders in the exfoliative cells at the oncological patients. In: Theses of reports of the II Congress of Vavilovsky society of geneticists and selectors. St. Petersburg, 2000; 2: 202. (in Russ)]
  20. *Okamura M., Watanabe T., Kashida Y. et al.* Possible mechanisms underlying the testicular toxicity of oxfendazole in rats. Toxicol Pathol 2004; 32: (1): 1–8.
  21. *Wang L.B., Zheng S., Zhang S.Z., Peng J.P., Ye F., Fang S.C., Wu J.M.* Expression of ST 13 in colorectal cancer and adjacent normal tissues. World J Gastroenterol 2005; 11: (3): 336–339.
  22. *Hedau S., Batra M., Singh U.R., Bharti A.C., Ray A., Das B.C.* Expression of BRCA1 and BRCA2 proteins and their correlation with clinical staging in breast cancer. J Cancer Res Ther 2015; 11: 1: 158. DOI: 10.4103/0973-1482.140985.
  23. *Lin Y., Ma W., Benchimol S.* Pidd, a new death-domain-containing protein, is induced by p53 and promotes apoptosis. Nature Genetics 2000; 26: 1: 122–127.
  24. *Tinfel A., Tschopp J.* The PIDDosome, a protein complex implicated in activation of caspase-2 in response to genotoxic stress. Science 2004; 304: (5672): 843–846.

Поступила 16.12.16

Received on 2016.12.16

*Авторы выражают благодарность за помощь в написании статьи сотрудникам отдела радиационной экопатологии детского возраста ОСП НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Н.И. Егоровой и Е.Н. Якушевой*

*The authors express their gratitude for the help in writing the article to the staff of the of the Radiation Ecopathology Department of Veltischev' Institute: N.I.Egorova, E.N. Yakusheva*

*Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований – договор № 15-54-50006*

*The work is executed at support of the Russian Foundation for basic research contract No. 15-54-50006*

*The authors confirmed the absence of any other possible conflicts of interest, which should be reported*

*Авторы подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о которых необходимо сообщить*

## Сравнительная характеристика показателей физического развития детей Воронежской области в 1997–1999 и 2011–2014 гг.

О.А. Жданова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, Воронеж, Россия

## Comparative characteristics of physical developmental indices in children from the Voronezh Region in 1997–1999 and 2011–2014

O.A. Zhdanova

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia

**Цель исследования.** Для оценки динамики физического развития детской популяции представлена сравнительная характеристика изменений длины, массы тела и индекса массы тела (ИМТ) детей Воронежской области в 1997–1999 и 2011–2014 гг. на основе стандартов ВОЗ.

**Методы исследования.** Использовались данные медицинских осмотров, проводимых у здоровых детей в возрасте 1–15 лет в 1997–1999 гг. (1-я группа) и в 2011–2014 гг. (2-я группа). Рассчитывались Z-оценки (Z-score) длины, массы тела и ИМТ для данного возраста с использованием компьютерной программы ВОЗ ANTHROPlus.

**Результаты.** Первая и вторая группы включали 10 247 и 4940 детей соответственно (средний возраст  $7,5 \pm 3,8$  и  $8,0 \pm 4,0$  года). Средние значения Z-оценок длины тела у детей 2-й группы выше ( $0,24 \pm 1,02$ ), чем в 1-й группе ( $0,14 \pm 1,49$ ) и больше соответствовали стандартному распределению ВОЗ ( $p < 0,0001$ ). Средние значения Z-оценок массы тела детей 2-й группы были выше ( $0,41 \pm 0,98$ ), чем в 1-й группе ( $0,22 \pm 1,10$ ), и больше отличались от показателей ВОЗ ( $p < 0,0001$ ). Значения ИМТ у современных детей приближались к стандартам ВОЗ ( $0,27 \pm 1,31$  и  $0,18 \pm 1,02$  в 1-й и 2-й группах соответственно). Мальчики 2-й группы имели более высокие значения длины, массы и ИМТ по сравнению с девочками ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Регулярные исследования показателей физического развития позволяют выявить изменения и оценить влияние различных факторов для формирования мероприятий по улучшению состояния здоровья детей.

**Ключевые слова:** дети, физическое развитие, Z-оценка, длина тела, масса тела, индекс массы тела.

**Для цитирования:** Жданова О.А. Сравнительная характеристика показателей физического развития детей Воронежской области в 1997–1999 и 2011–2014 гг. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 87–93. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-87-93

**Objective:** to provide the comparative characteristics of changes in the height, weight, and body mass index (BMI) of children from the Voronezh Region in 1997–1999 and 2011–2014 on the basis of the WHO standards in order to assess trends in the physical development of a pediatric population.

**Methods.** The data of medical examinations made in healthy children aged 1–15 years in 1997–1999 (Group 1) and 2011–2014 (Group 2) were used. The Z-scores for height-for-age, weight-for-age, and BMI-for-age were calculated using the software WHO AnthroPlus. **Results.** Groups 1 and 2 included 10,247 and 4,940 children, respectively (mean age,  $7.5 \pm 3.8$  and  $8.0 \pm 4.0$  years). The mean Z-scores for height-for-age in Group 2 ( $0.24 \pm 1.02$ ) were higher than those in Group 1 ( $0.14 \pm 1.9$ ) and more in line with the WHO standard distribution ( $p < 0.0001$ ). Those for weight-for-age in Group 2 ( $0.41 \pm 0.98$ ) were higher than in Group 1 ( $0.22 \pm 1.10$ ) and more different from the WHO values ( $p < 0.0001$ ). The BMI values in today's children were close to the WHO standards ( $0.27 \pm 1.31$  and  $0.18 \pm 1.02$  in Groups 1 and 2, respectively). The height, weight, and BMI were higher in the boys in Group 2 than in the girls ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Regular studies of physical development indices can reveal changes and evaluate the impact of various factors in order to develop measures for improving the health status of children.

**Key words:** children, physical development, Z-score, height, weight, body mass index.

**For citation:** Zhdanova O.A. Comparative characteristics of physical developmental indices in children from the Voronezh Region in 1997–1999 and 2011–2014. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62: (1): 87–93 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-87-93

Изучение закономерностей роста и развития детей и подростков является одним из приоритетных направлений педиатрии. Для суждения о состоянии здоровья ребенка важно правильно оценить его физическое развитие. Чем значительнее отклонения в физическом развитии ребенка, тем больше вероятность наличия функциональных нарушений или хронических заболеваний [1].

© Жданова О.А., 2017

Адрес для корреспонденции: Жданова Ольга Александровна – к.м.н., докторант кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. 394036 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Ведущими показателями в оценке физического развития ребенка являются длина, масса тела и расчетный показатель – индекс массы тела (ИМТ), показывающий соотношение массы и роста ребенка. На основе проводимых антропометрических исследований детской популяции составляются справочные таблицы с использованием сигмального или центильного метода [2, 3]. Новый подход к методологии проведения исследований был разработан и проведен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). В 2006 г. ВОЗ опубликовала стандартные показатели длины и массы тела детей от рождения до 5 лет, показывающие, как должны

развиваться дети, а в 2007 г. — стандарты физического развития для детей и подростков от 5 до 19 лет [4, 5]. Данные стандарты принципиально отличаются от остальных используемых справочных показателей, они демонстрируют, как должны развиваться дети при создании им оптимальных условий для роста и развития [6].

В многочисленных отечественных и зарубежных публикациях подчеркивается необходимость разработки и использования региональных справочных показателей физического развития [7, 8]. Исследования, проведенные в разные десятилетия по унифицированной методике, позволяют оценить изменения детской популяции во времени и разработать региональные нормативы физического развития. В нашем регионе проводятся подобные масштабные обследования здоровых детей с последующей разработкой региональных справочных материалов и использованием их в практической работе. Такие исследования были осуществлены в 1997–1999 и в 2011–2014 гг. Нами выполнены сопоставления предыдущих и текущих региональных справочных показателей между собой, часть данных опубликована [9, 10]. Представляет интерес сравнение полученных на современном этапе и в предыдущие годы региональных данных со стандартными показателями, предложенными ВОЗ.

**Цель исследования:** сравнительная характеристика основных показателей физического развития детей Воронежской области в 1997–1999 и 2011–2014 гг. с использованием стандартов ВОЗ.

### Материал и методы

Использовались данные, полученные при плановых медицинских осмотрах (обе группы) и обследовании детей в Центре здоровья Воронежской областной детской клинической больницы №1 (2-я группа). Все исследования были выполнены по унифицированной методике специально подготовленным медицинским персоналом (медицинские сестры и врачи-педиатры). Длину тела (рост) ребенка измеряли с помощью станкового деревянного ростомера, массу тела с помощью рычажных медицинских весов. Рассчитывали ИМТ: масса тела в кг /рост в м<sup>2</sup>. Из исследования исключали детей, имеющих эндокринную и другую хроническую патологию, а также родившихся недоношенными.

Для проведения статистического анализа полученных данных использовались Z-оценки (значения Z-score) длины тела для возраста, массы тела для возраста и ИМТ для возраста, вычисленные по стандартной методике ВОЗ с использованием программы WHO AntroPlus [1]. Из полученных данных были исключены измерения, Z-оценки массы тела которых лежали вне интервала [–6,+5], Z-оценки длины – [–6,+6], Z-оценки ИМТ – [–5,+5]. Средние значения представлены вме-

сте со среднеквадратичным отклонением (СКО). Для проверки гипотез использовали 5% уровень значимости.

### Результаты

В 1-й группе (1997–1999 гг.) было 10 247 детей, в том числе 5113 (49,9%) мальчиков и 5134 (50,1%) девочки; из Воронежа – 1230 (12,0%) детей, остальные 9017 (88,0%) детей – из районов области. Возраст детей колебался от 1 года до 15 лет (средний возраст  $7,5 \pm 3,8$  года). Распределение детей по возрасту представлено в табл. 1, при этом возрастные подгруппы от 1 года до 12 лет представлены равномерно (6–8% от общего числа наблюдений). Несколько меньше детей было в возрастных подгруппах 13 и 14 лет – 5,3 и 4,1% соответственно.

Во 2-й группе (2011–2014 гг.) было 4940 детей, в том числе 2683 (54,3%) мальчика и 2257 (45,7%) девочек; из Воронежа – 3063 (62,0%) детей, остальные 1877 (38,0%) – из районов области. Возраст детей колебался от 1 года до 15 лет (средний возраст  $8,0 \pm 4,0$  лет). Распределение детей по возрасту представлено в табл. 1, все подгруппы детей от 1 года по 14 лет представлены равномерно (6–8% от общего числа наблюдений).

В табл. 2 представлены описательные характеристики полученных Z-оценок длины тела, массы тела и ИМТ у детей обеих групп. Распределение Z-оценок длины тела у детей 1-й группы (1997–1999 гг.) лежало в интервале от –5,88 до 5,99, среднее значение и медиана практически совпадали и были несколько ниже среднего значения стандартных показателей ВОЗ.

Таблица 1. Распределение детей по возрастным группам в 1997–1999 и 2011–2014 гг., абс. (%)

Возраст, полных лет	1-я группа (1997–1999 гг.)	2-я группа (2011–2014 гг.)
1	760 (7,4)	367 (7,4)
2	741 (7,2)	291 (5,9)
3	816 (8,0)	290 (5,9)
4	789 (7,7)	370 (7,5)
5	800 (7,8)	375 (7,6)
6	876 (8,5)	432 (8,7)
7	883 (8,7)	304 (6,1)
8	877 (8,6)	374 (7,6)
9	813 (7,9)	369 (7,5)
10	689 (6,7)	410 (8,3)
11	628 (6,1)	314 (6,4)
12	613 (6,0)	319 (6,5)
13	546 (5,3)	303 (6,1)
14	416 (4,1)	422 (8,5)
Всего	10 247 (100)	4940 (100)

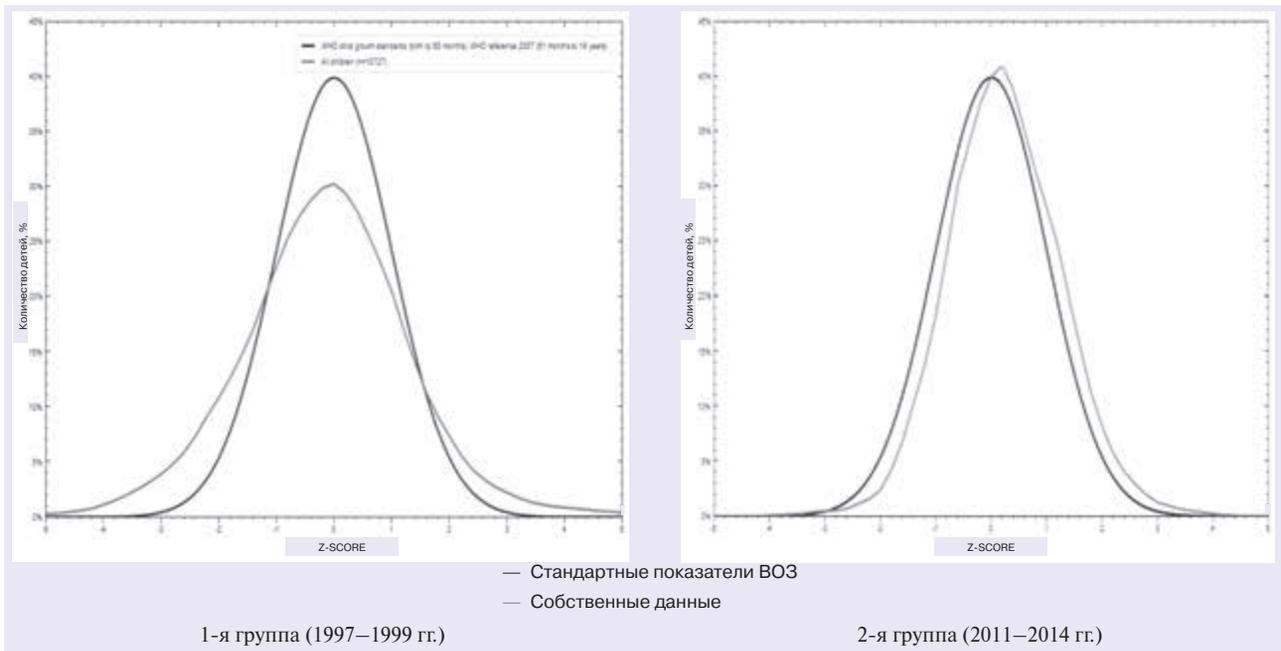


Рис. 1. Распределение Z-оценок длины тела детей в сравнении со стандартами ВОЗ. (Составлено авторами.)

При смещении центра распределения в сторону низких значений длины тела коэффициент асимметрии составлял 0,18, что указывает на правостороннее распределение, т.е. преобладание больших значений длины тела в выборке. Наличие высокого эксцесса, равного 1,13, и высокого СКО, равного 1,49, указывало на большую частоту встречаемости значений, лежащих вне диапазона от  $-1$  до  $1$  (рис. 1). Так, в диапазоне менее  $-3$  СКО лежало 2,8% полученных Z-оценок (287 детей), в интервале от  $-3$  до  $-2$  СКО – 6,8% значений (697 детей), в интервале от  $-2$  до  $2$  находилось 83,8% наблюдений, в интервале от  $2$  до  $3$  СКО – 4,1% полученных Z-оценок (420 детей) и более 3 СКО – 2,3% (236 детей). Частота встречаемости значений Z-оценок длины тела, выходящих за пределы диапазона от  $-1$  до  $1$ , у мальчиков и девочек различалась не более чем на 0,5%, статически достоверных различий не получено.

Значения Z-оценок длины тела детей 2-й группы (2011–2014 гг.) лежали в пределах от  $-3,94$  до  $5,88$ . Имелось небольшое смещение среднего от медианы в сторону больших величин. Выборка имела небольшую правостороннюю асимметрию (коэффициент асимметрии 0,15) и эксцесс (0,72), что также указывает на смещение в сторону высокого роста по сравнению

с стандартами ВОЗ. В целом распределение Z-оценок длины тела детей во 2-й группе соответствовало стандартному нормальному распределению (см. рис. 1). В диапазоне менее  $-3$  СКО лежало 0,3% наблюдений (15 детей), в интервале от  $-3$  до  $-2$  СКО – 0,9% (49 детей), в интервале от  $-2$  до  $2$  находилось 94,4% значений, от  $2$  до  $3$  СКО – 3,7% (200 детей) и более 3 СКО – 0,7% (38 детей).

Получены статистически достоверные различия значений длины тела детей в 1-й и 2-й группах в частоте встречаемости нормальных значений (от  $-2$  до  $2$  СКО) с преобладанием у детей 2-й группы ( $p < 0,0001$ ). Среднее значение Z-оценок длины тела детей в 2011–2014 гг. было статистически значимо выше, чем в 1997–1999 гг. ( $p < 0,0001$ ).

У современных детей (2-я группа) наблюдались статистически значимые различия между девочками и мальчиками. Среднее значение Z-оценок длины тела у девочек составляло  $0,21 \pm 0,99$ , у мальчиков –  $0,27 \pm 1,05$  ( $t=2,0$ ,  $p=0,04$ ), сопоставление полученных данных представлено на рис. 2. По результатам дисперсионного анализа значимым фактором в изменении Z-оценок у современных детей являлись пол и возраст ( $p=0,0000$ ), но совместного влияния этих факторов не установлено.

Таблица 2. Сравнительная характеристика Z-оценок показателей физического развития у детей в 1997–1999 и 2011–2014 гг.

Показатель физического развития	1-я группа (1997–1999 гг.)			2-я группа (2011–2014 гг.)		
	число детей	среднее значение и СКО	медиана	число детей	среднее значение и СКО	медиана
Длина тела для возраста	10 247	$-0,14 \pm 1,49^*$	$-0,13$	4940	$0,24 \pm 1,02^*$	$0,21$
Масса тела для возраста	7455	$0,22 \pm 1,10^*$	$0,22$	3192	$0,41 \pm 0,98^*$	$0,40$
ИМТ для возраста	10 247	$0,27 \pm 1,31^*$	$0,26$	4940	$0,18 \pm 1,02^*$	$0,18$

Примечание. \* – Различия между 1-й и 2-й группами детей статистически значимы ( $p < 0,0001$ ).

Распределение Z-оценок массы тела детей 1-й группы лежало в диапазоне от  $-4,59$  до  $4,99$ , среднее значение и медиана совпадали, но были выше нулевых значений. Распределение имело небольшую правостороннюю асимметрию (коэффициент асимметрии  $0,12$ ) и эксцесс ( $0,73$ ), что свидетельствовало о близости полученных данных к нормальному распределению (рис. 3). В интервале менее  $-3$  СКО находилось  $0,3\%$  наблюдений (16 детей), в интервале от  $-3$  до  $-2$  СКО –  $2,1\%$  (114 детей), в интервале от  $-2$  до  $2$  СКО –  $92,2\%$  наблюдений, в интервале от  $2$  до  $3$  СКО –  $4,3\%$  (233 ребенка) и более  $3$  СКО –  $1,2\%$  (65 детей).

Сравнение частоты встречаемости Z-оценок массы тела не выявило различий между девочками и мальчиками. Среднее значение у мальчиков составило  $0,24 \pm 1,11$ , у девочек –  $0,20 \pm 1,08$ , что также указывает на отсутствие различий ( $t=1,61$ ;  $p=0,105$ ).

Значения Z-оценок массы тела детей 2-й группы (2011–2014 гг.) лежали в диапазоне от  $-2,42$  до  $4,34$ . Медиана практически совпадала со средним значением, но их величины значительно отличались от нуля (см. табл. 1). Для распределения Z-оценок массы тела детей 2-й группы характерно явное смещение центра распределения в сторону увеличения массы тела (см. рис. 3), с небольшой правосторонней асимметрией (коэффициент асимметрии  $0,19$ ) и незначительным эксцессом ( $0,26$ ). Полученные данные указывают на преобладание высоких значений массы тела у современных детей, различие полученных результатов с данными 1997–1999 гг. статистически достоверно ( $p < 0,0001$ ).

Увеличение массы тела у современных детей наблюдается как у мальчиков, так и у девочек (рис. 4). Но у мальчиков среднее значение ( $0,45 \pm 0,99$ ) статистически достоверно выше, чем у девочек ( $0,37 \pm 0,97$ ) ( $t=2,165$ ,  $p=0,03$ ). Дисперсионный анализ показал,

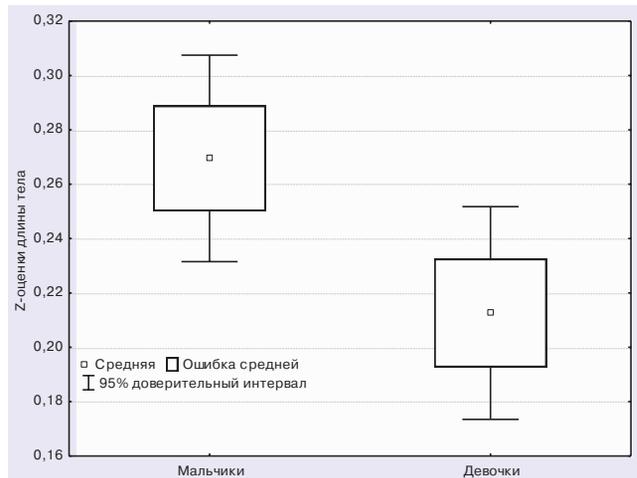


Рис. 2. Сравнительная характеристика Z-оценок длины тела мальчиков и девочек в 2011–2014 гг. (2-я группа). (Составлен авторами.)

что каждый фактор – пол и возраст – в отдельности вносил свой вклад в значения Z-оценок массы тела, но совместного влияния факторов не выявлено.

Распределение Z-оценок ИМТ в 1-й группе (1997–1999 гг.) лежало в интервале от  $-4,83$  до  $4,93$ , среднее значение и медиана практически совпадали, но были выше нулевых значений. Коэффициент асимметрии был равен  $0,08$ , эксцесса –  $0,77$  (рис. 5). В интервале менее  $-3$  СКО находился  $1,0\%$  наблюдений (102 ребенка), в интервале от  $-3$  до  $-2$  СКО –  $2,8\%$  (287 детей), в интервале от  $-2$  до  $2$  СКО –  $86,9\%$  наблюдений, в интервале от  $2$  до  $3$  СКО –  $6,6\%$  (676 детей) и в интервале более  $3$  СКО –  $2,6\%$  (266 детей).

Нами проведено сопоставление частоты встречаемости Z-оценок ИМТ у девочек и мальчиков в 1-й группе. Так, у девочек нормальные значения ИМТ

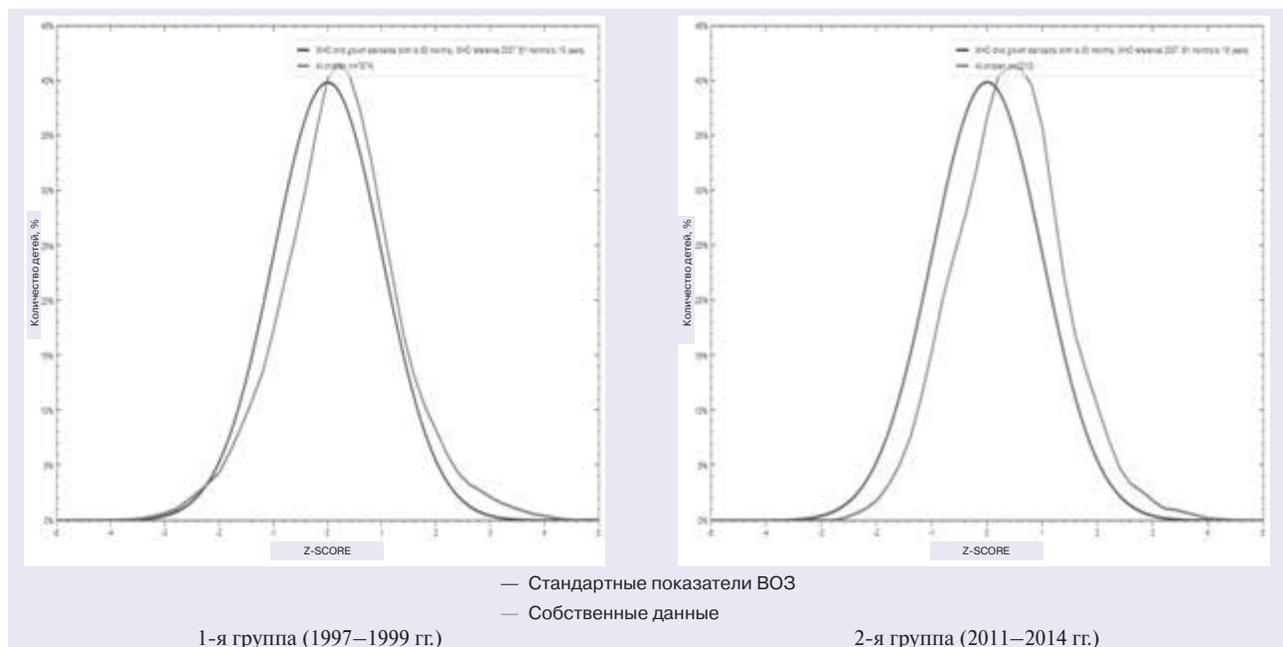


Рис. 3. Распределение Z-оценок массы тела детей в сравнении со стандартным распределением ВОЗ. (Составлен авторами.)

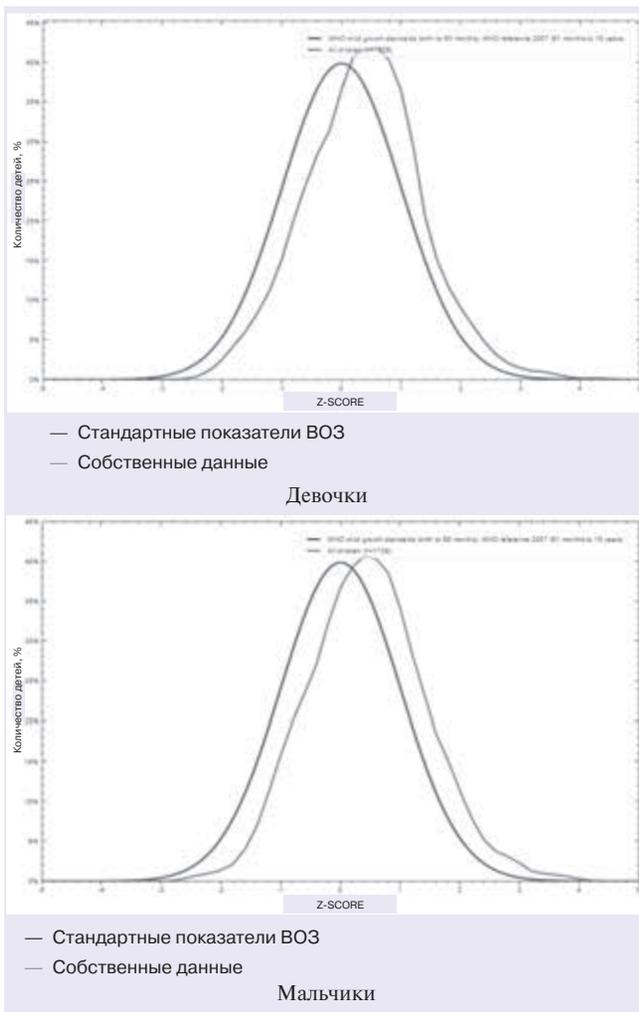


Рис. 4. Распределение Z-оценок массы тела девочек и мальчиков 2-й группы в сравнении со стандартами ВОЗ. (Составлен авторами.)

(находящиеся в диапазоне от  $-2$  до  $2$  СКО) встречались статистически значимо чаще ( $p=0,015$ ), чем у мальчиков. Анализ частоты встречаемости значений в диапазонах до  $-2$  и более  $2$  СКО среди мальчиков и девочек по критерию  $\chi^2$  различий не выявил ( $\chi^2=3,1$ ,  $p=0,08$ ), поэтому нет оснований считать, что пол оказывал влияние на значение Z-оценок. Но высокие значения ИМТ чаще встречались у мальчиков (10,2% против 9,3% у девочек,  $p=0,32$ ), а низкие у девочек (3,9% против 3,8% у мальчиков,  $p=0,48$ ). Среднее значение Z-оценок ИМТ у девочек составило  $0,20 \pm 1,27$ , у мальчиков  $-0,33 \pm 1,34$  ( $t=5,1$ ,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ), различия статистически достоверны.

Значения Z-оценок ИМТ у детей 2-й группы (2011–2014 гг.) находились в диапазоне от  $-4,55$  до  $4,50$ . Среднее значение было равно медиане. Наблюдалось небольшое смещение в сторону больших показателей. Значения коэффициентов асимметрии и эксцесса были близки к нулю, это позволяет считать, что распределение Z-оценок ИМТ у современных детей соответствовало нормальному распределению с ненулевым средним (см. рис. 5).

Средние значения Z-оценок ИМТ у детей 1-й и 2-й групп статистически значимо различались ( $p<0,001$ ) в сторону приближения ИМТ у современных детей к стандартным показателям. Во 2-й группе у 94,8% детей средние значения Z-оценок ИМТ находились в диапазоне нормальных величин (от  $-2$  до  $2$  значений СКО), а в 1-й группе – только у 86,9% ( $p=0,0001$ ). Указанные различия полученных Z-оценок ИМТ у детей двух групп представлены на рис. 6.

При сравнении Z-оценок ИМТ у мальчиков и девочек получены статистически значимые различия средних величин ( $t=2,2$ ,  $p=0,03$ ). У мальчиков среднее значение составило  $0,20 \pm 1,02$ , а у девочек –

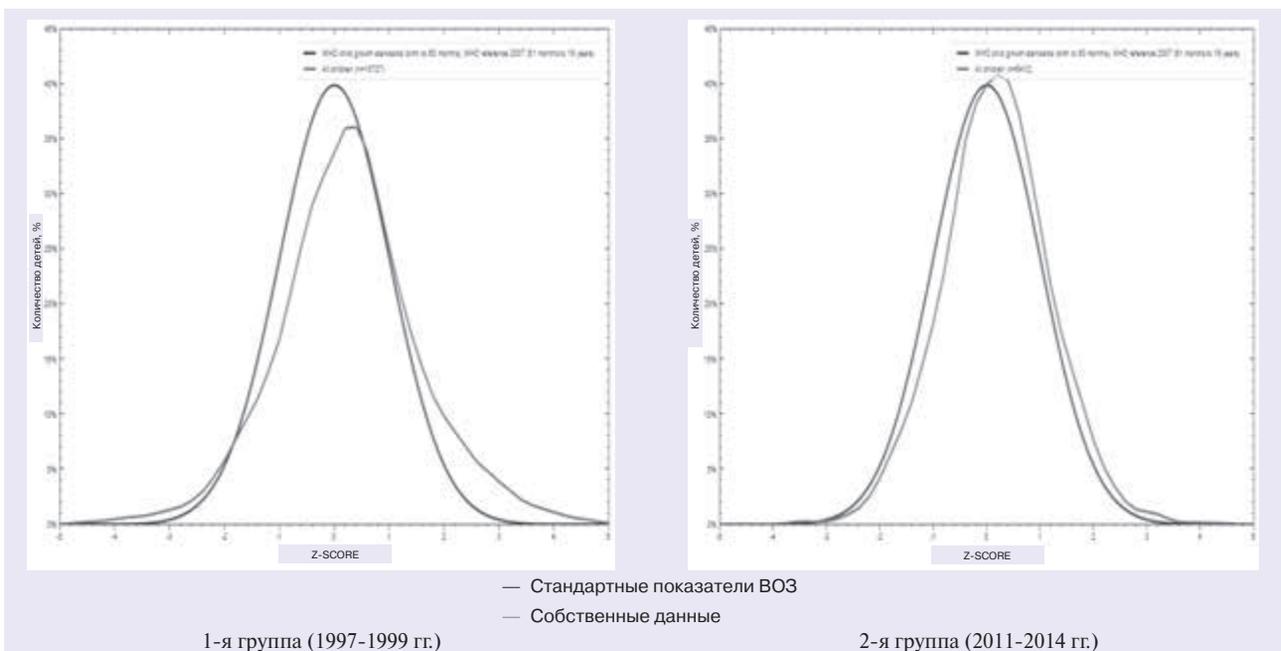


Рис. 5. Распределение Z-оценок индекса массы тела детей в сравнении со стандартами ВОЗ. (Составлен авторами.)

$0,14 \pm 1,02$ . Дисперсионный анализ показал значимое влияние пола и возраста как отдельных факторов на показатели Z-оценок ИМТ, но совместного влияния указанных параметров не установлено.

### Обсуждение

Выполненные исследования подтвердили важность регулярного проведения региональной оценки физического развития детей и подростков [7]. В 1997–1999 гг. в нашей области были изучены основные показатели физического развития детей и разработаны региональные справочные нормативы, используемые в практическом здравоохранении [11].

Сравнительный анализ наших региональных данных со стандартами ВОЗ позволяет определить место каждого из возможных методов оценки физического развития детей. Стандартные нормативы ВОЗ, особенно разработанные для детей раннего возраста, являются эталоном, показывающим, как должны развиваться дети в оптимальных условиях, без учета социально-экономических, расовых и других особенностей. Региональные (и другие локальные) нормативы служат непосредственным инструментом оценки развития отдельно взятого ребенка, проживающего в конкретных условиях среды, не всегда благоприятной для его роста и развития. Если бы за основу в оценке состояния здоровья наших детей 10–15 лет назад были взяты показатели, аналогичные стандартам ВОЗ, то большее число наших детей имели бы отклонения в физическом развитии. А по региональным нормативам все они соответствовали справочным данным.

Стандарты ВОЗ для детей от рождения до 5 лет разрабатывались в 1997–2003 гг., т.е. в тот период, когда проводились наши измерения у детей 1-й группы. При этом мы получили большие отличия

показателей у детей 1-й группы по сравнению с современными детьми. Возможно, одной из причин полученных отклонений является зависимость физического развития от социально-экономических факторов, образа жизни. Эксперты ВОЗ отбирали детей, которые росли в оптимальных условиях, максимально способствующих росту и развитию ребенка, а мы изучали детскую популяцию, существующую в реальных условиях.

Второй фактор, который мог влиять на отличия показателей физического развития детей в 1997–1999 гг. от стандартных показателей и от показателей у современных детей, – это преобладание сельских жителей. Наши группы детей различались по месту проживания, и влияние этого фактора на показатели физического развития требует отдельного изучения.

Показатели физического развития детей на современном этапе (2-я группа) в большей степени соответствовали стандартным показателям ВОЗ, чем в прошлых исследованиях. Если 15 лет назад показатели роста детей значительно отставали от должных величин, то сейчас они достигли их и превысили, т.е. наши дети в 2011–2014 гг. в среднем имели более высокие значения длины тела, в сравнении со стандартными показателями ВОЗ. При этом они имели и более высокие параметры массы тела. Тенденция к увеличению массы тела у современных детей является отражением общемирового роста избыточной массы тела как у детей, так и у взрослых [12]. Но ИМТ у детей 2-й группы был ближе к стандартным показателям, а именно он является основным параметром в диагностике избыточной массы тела и ожирения.

На современном этапе у здоровых девочек и мальчиков были получены значимые различия всех исследуемых показателей. Мальчики имели более высокие

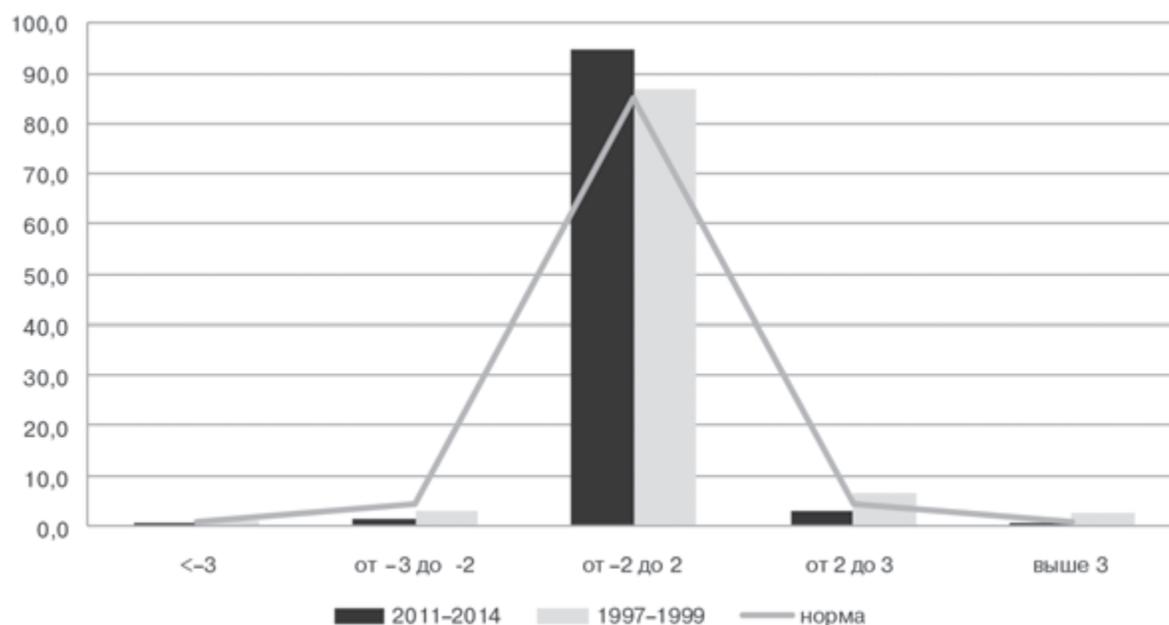


Рис. 6. Частота встречаемости различных Z-оценок ИМТ у детей в 1997–1999 и 2011–2014 гг. (Составлен авторами.)

значения длины, массы тела и ИМТ. В 1997–1999 гг. достоверных различий параметров физического развития в зависимости от пола не было выявлено.

## Заключение

Проведенные исследования показали наличие более высоких значений длины и массы тела у детей в Воронежской области в 2011–2014 гг. по сравнению с их сверстниками в 1997–1999 гг. При этом величина ИМТ у современных детей стала ближе к нор-

мальным показателям. Мальчики характеризовались более высоким уровнем всех исследуемых показателей, чем девочки. Регулярные региональные исследования параметров физического развития являются важным фактором популяционной оценки состояния здоровья детей. Они позволяют выявить изменения исследуемых показателей во времени и оценить возможное влияние различных факторов для формирования мероприятий по улучшению состояния здоровья детей и подростков.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Широкова В.И., Царегородцев А.Д., Кобринский Б.А., Воропаева Я.В. Мониторинг диспансеризации детского населения: состояние и задачи по повышению его эффективности. Рос вестн перинатол и педиатр 2009; 54: (4): 4–10. [Shirokova V.I., Caregorodcev A.D., Kobrinskij B.A., Voropaeva Ya.V. Medical examination monitoring in the pediatric population: state-of-the-art and tasks for enhancing its effectiveness. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2009, 54: (4): 4–10. (in Russ)]
2. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии. Под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа 2007; 608. [Manual on polyclinic pediatrics. A.A. Baranov (ed.). Moscow: GEOTAR-Media 2007; 608. (in Russ)]
3. Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А. Физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий. М.: Научный центр здоровья детей РАМН 2008; 216. [Baranov A.A., Kuchma V.R., Skoblina N.A. Physical development of children and adolescents at the turn of the millennium. Moscow: Publisher Scientific Center of Children Health RAMN 2008; 216. (in Russ)]
4. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006. <http://www.who.int/childgrowth/en/>
5. WHO Reference 2007. WHO growth reference data for children and adolescents, 5–19 years. <http://www.who.int/growthref/en/>
6. WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children. A Joint Statement by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund. WHO and UNICEF 2009. [http://www.who.int/nutrition/publications/severemalnutrition/9789241598163\\_eng.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/severemalnutrition/9789241598163_eng.pdf)
7. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации. Сб. мат-лов (выпуск VI). Под ред. акад. РАН и РАМН А.А. Баранова, член-корр. РАМН В.Р. Кучмы. М: Издательство «ПедиатрЪ» 2013; 192. [Physical Development of children and adolescents in Russian Federation. Collected articles (VI edition). A.A. Baranov, V.R. Kuchma (eds). Moscow: "PEDIATR" 2013; 192. (in Russ)]
8. Hosseini M., Navidi I., Hesamifard B., Yousefifard M., Jafari N., Poorchaloo S.R., Ataei N. Weight, Height and Body Mass Index Nomograms; Early Adiposity Rebound in a Sample of Children in Tehran, Iran. Int J Prev Med 2013; 4: (12): 1414–1420.
9. Ситникова В.П., Настаушева Т.Л., Жданова О.А., Минакова О.В., Жукова О.В., Чичуга Е.М., Назаренко А.Е. Сравнительная характеристика показателей физического развития подростков 14 лет Воронежской области. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59: (2): 94–98. [Sitnikova V.P., Nastausheva T.L., Zhdanova O.A., Minakova O.V., Zhukova O.V., Chichuga E.M., Nazarenko A.E. Trends in the physical development indicators of 14-year-old adolescents in the Voronezh Region. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2014; 59: (2): 94–98. (in Russ)]
10. Настаушева Т.Л., Жданова О.А., Гурович О.В., Савченко А.П., Руднева Д.О. Характеристика показателей физического развития школьников Воронежской области. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация 2015; 4 (201): (29): 141–147. [Nastausheva T.L., Zhdanova O.A., Gurovich O.V., Savchenko A.P., Rudneva D.O. Description of physical development (height and weight) for school-aged children in Voronezh Region. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Meditsina. Farmacija 2015; 4 (201): (29): 141–147. (in Russ)]
11. Пенкин В.Н., Ситникова В.П. Особенности длины и массы тела детей Воронежской области. Воронеж 2003; 22. [Penkin V.N., Sitnikova V.P. Characteristics of height and weight of children in Voronezh region. Voronezh 2003; 22. (in Russ)]
12. Lobstein T., Jackson-Leach R., Moodie M.L., Hall K.D., Gortmaker S.L., Swinburn B.A., James W.P.T., Wang Y., McPherson K. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. Lancet 2015; 20: 385 (9986): 2510–2520. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61746-3.

Поступила 21.06.16

*Данная работа является частью научного направления кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, начатого профессором Ситниковой Валентиной Пантелеевной. Продолжая исследования в данном направлении, мы хотим почтить память и выразить признательность прекрасному учителю и большому ученому.*

*Автор при этом заявляет об отсутствии иного конфликта интересов, о котором необходимо заявить.*

Received on 2016.06.21

*This work is part of the scientific direction of the Department of hospital and polyclinic Pediatrics Voronezh state medical University. N. N. Burdenko, started by Professor Sitnikova Valentina Panteleevna. Further research in this direction, we want to honor the memory of and to Express my gratitude to a great teacher and a great scientist. The Authors confirmed the absence of any other conflict of interests to be reported.*

*The author also declares no other conflict of interest to declare.*

## Показатели физического развития недоношенных детей Воронежского региона

Г.В. Вострикова, Л.И. Ипполитова, Е.А. Тимофеевко, И.С. Забурунов, Т.А. Алексеенко, С.В. Черных

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»; БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1. Перинатальный центр», Воронеж, Россия

## Physical development indices in premature children from the Voronezh Region

G.V. Vostrikova, L.I. Ippolitova, E.A. Timofeenko, I.S. Zaburunov, T.A. Alekseenko, S.V. Chernykh

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh; Perinatal Center, Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia

Антропометрические показатели при рождении отражают особенности внутриутробного развития и в значительной степени определяют гармоничность развития ребенка в последующие годы жизни. Проведено изучение 1832 историй развития новорожденных (904 девочки и 928 мальчиков) с гестационным возрастом при рождении от 22 до полных 36 нед за 2009–2013 гг. Определены следующие показатели: масса тела, длина, окружность головы, окружность грудной клетки, массоростовой коэффициент (Кетле I). На основании полученных данных составлены таблицы сигмального типа и графики физического развития недоношенных детей, родившихся в Воронеже и Воронежской области. Представленные наглядные графики имеют большое значение для оценки состояния детей при рождении и в последующие годы. Графические кривые физического развития могут быть использованы не только врачами, но и родителями, педагогами, социальными работниками.

**Ключевые слова:** недоношенный, новорожденный, физическое развитие, график.

**Для цитирования:** Вострикова Г.В., Ипполитова Л.И., Тимофеевко Е.А., Забурунов И.С., Алексеенко Т.А., Черных С.В. Показатели физического развития недоношенных детей Воронежского региона. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 94–98. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-94-98

Anthropometric measurements at birth reflect the characteristics of fetal development and largely determine the harmonious development in the later years of the child's life. A total of physical development charts were studied in newborn infants (904 girls and 928 boys) born at 22 to 36 weeks' gestation over 2009–2013. Indicators, such as weight, height, head circumference, chest circumference, and weight/height ratio (Quetelet index), were determined. The findings were used to compile sigma tables and physical development charts for premature babies born in the city of Voronezh and its region. The given illustrative graphs are of great importance for assessing the health status of children at birth and in subsequent years. The physical development charts can be used not only by physicians, but also by parents, teachers, and social workers.

**Key words:** premature baby, newborn infant, physical development, chart.

**For citation:** Vostrikova G.V., Ippolitova L.I., Timofeenko E.A., Zaburunov I.S., Alekseenko T.A., Chernykh S.V. Physical development indices in premature children from the Voronezh Region. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62: (1): 94–98 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-94-98

**В** настоящее время все более актуальной становится проблема создания системы мониторинга физического развития недоношенных детей, особенно родившихся с низкой и/или экстремально низкой массой тела [1]. Антропометрические показатели при рождении отражают особенности и часто патологию внутриутробного развития и (вместе с другими факторами) опреде-

ляют гармоничность развития ребенка в последующие годы жизни [2, 3]. Оценка физического развития недоношенного младенца является одним из этапов оценки общего состояния ребенка. Физическое развитие подвержено колебаниям в зависимости от географических, этнических, климатических, социальных, экологических факторов, поэтому стандарты физического развития детей, в том числе рожденных преждевременно, требуют регулярного обновления для каждого региона (не реже одного раза в 5–10 лет) [4].

**Цель исследования:** изучить показатели физического развития детей, рожденных в сроке гестации от 22 до полных 36 недель в Воронежском регионе, и составить таблицы сигмального типа и диаграммы физического развития недоношенных детей.

### Материал и методы

Для оценки физического развития недоношенных детей Воронежского региона были изучены 1832 истории развития новорожденных (904 девочек, 928 мальчиков) с гестационным возрастом при ро-

© Коллектив авторов, 2017

**Адрес для корреспонденции:** Вострикова Галина Викторовна – аспирант Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко 394036 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Ипполитова Людмила Ивановна – проф., зав. педиатрическим стационаром Воронежской областной клинической больницы №1

Тимофеевко Егор Анатольевич – врач анестезиолог-реаниматолог Воронежской областной клинической больницы №1

Забурунов Иван Сергеевич – врач анестезиолог-реаниматолог Воронежской областной клинической больницы №1

Алексеенко Татьяна Алексеевна – врач анестезиолог-реаниматолог Воронежской областной клинической больницы №1

Черных Светлана Викторовна – врач анестезиолог-реаниматолог Воронежской областной клинической больницы №1 394082 Воронеж, Московский просп., д. 151а

ждении от 22 до полных 36 нед за 2009–2013 гг. Антропометрия детей проведена по стандартным методикам при рождении [5]. Статистическую обработку материала осуществляли с использованием пакета прикладных программ BIOSSTAT, Microsoft Office Excel (2007) методами параметрической и непараметрической статистики [6].

### Результаты и обсуждение

Созданные нами таблицы сигмального типа для оценки уровня физического развития недоношенных детей Воронежского региона основаны на данных изучения медицинской документации, результатах собственных общеклинических исследований у новорожденных детей с гестационным возрастом от 22 до полных 36 нед (табл. 1, 2.)

В нашей стране для определения уровня физического развития детей, рожденных раньше срока, принято использовать таблицы со среднестатистическими показателями, разработанными Г.М. Дементьевой и Е.В. Короткой (1981) [7]. Сравнение данных, полученных в нашем исследовании, с данными указанных авторов не представляется возможным, поскольку в их исследовании не было разделения детей по половому признаку. Известно, что антропометрические показатели мальчиков и девочек при рождении и темпы их изменения в процессе роста и развития имеют свои различия. Кроме этого, таблицы физического развития недо-

ношенных детей, разработанные Г.М. Дементьевой и Е.В. Короткой, начинаются с 28 нед гестационного возраста, что в настоящее время является недостаточным в связи с переходом нашей страны с 2012 г. на критерии живорожденности ребенка, рекомендуемые ВОЗ и включающие срок гестации 22 нед и более и массу тела при рождении от 500 г.

Другим методом оценки уровня физического развития новорожденных детей является центильный метод, который может быть представлен в виде таблиц и графиков (наиболее наглядно). В отечественной практике применяются 3-й, 10-й, 25-й, 50-й, 75-й, 90-й, 97-й процентиля, промежутки между которыми называются центильными коридорами. При использовании перцентильных таблиц (графических кривых) по вертикали откладываются показатели массы тела, длины, окружности головы, грудной клетки, массоростовой коэффициент (Кетле I), по горизонтали – гестационный возраст. Данный метод удобен для динамического исследования, позволяет определить, развивается ли ребенок постоянно по некоторой процентилю физического развития, или его показатели снижаются, или же он наверстывает отставание. ВОЗ отмечает, что кривая роста у здорового ребенка достаточно ровная, а любое существенное отклонение линии роста, вероятнее всего, обусловлено болезнью, нарушением питания или неблагоприятными психосоциальными условиями. Помимо этого гра-

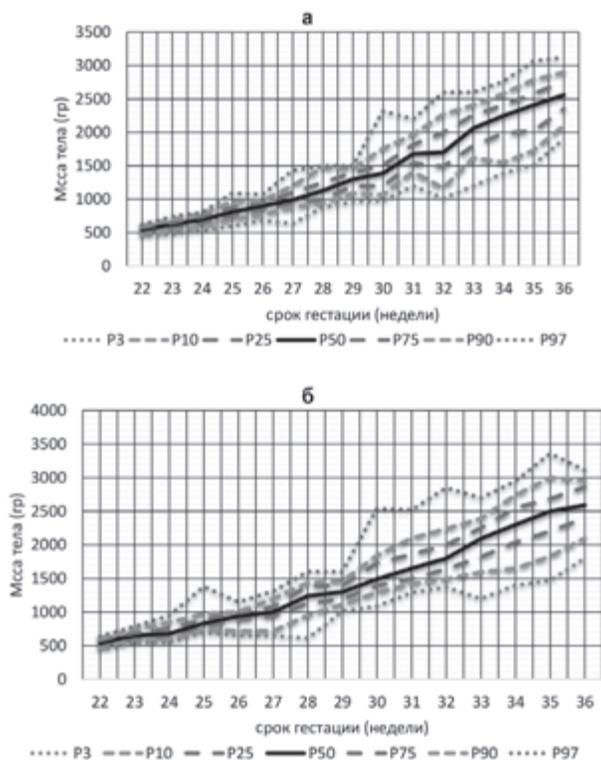


Рис. 1. Масса тела девочек (а) и мальчиков (б) при рождении в зависимости от срока гестации ( $n=904$  и  $n=928$  соответственно). (Составлен авторами.)

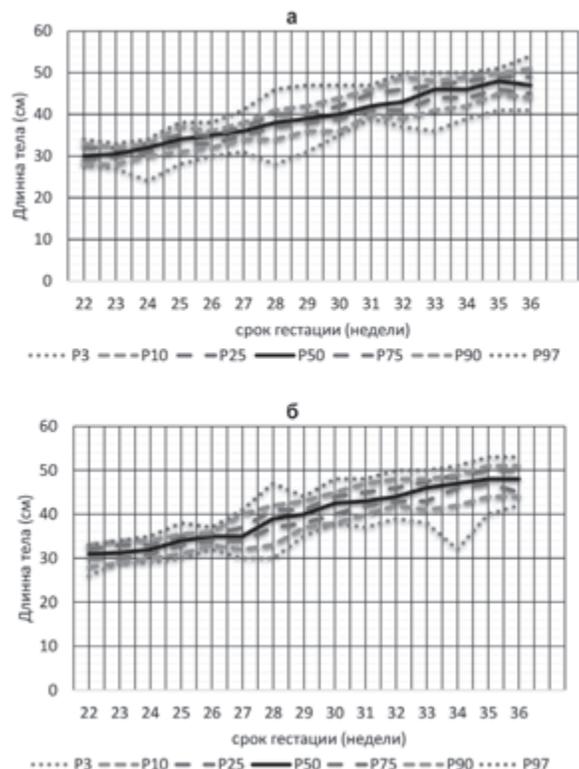


Рис. 2. Длина тела девочек (а) и мальчиков (б) при рождении в зависимости от срока гестации ( $n=904$  и  $n=928$  соответственно). (Составлен авторами.)

Таблица 1. Основные параметры физического развития девочек при рождении в зависимости от гестационного возраста ( $M \pm \sigma$ )

Гестационный возраст	Число обследованных	Показатель				
		масса тела, г	длина тела, см	окружность головы, см	окружность грудной клетки, см	коэффициент масса: длина тела (индекс Кетле I)
22 нед	46	545±48,5	30,0±1,9	21,0±1,4	19,5±1,3	18,2±1,3
23 нед	42	5620±86,7	30,5±1,8	21,0±1,1	20,0±1,2	20,0±3,0
24 нед	48	695±69,1	32,0±2,0	22,0±1,5	20,0±1,5	21,8±2,5
25 нед	45	810±16,6	34,0±2,7	24,0±1,9	21,0±2,4	24,1±2,9
26 нед	43	900±109,3	35,0±1,9	24,0±2,2	22,0±1,8	26,3±2,5
27 нед	46	990±160,4	36,0±2,6	25,0±1,3	24,0±1,6	28,3±3,7
28 нед	45	1130±231,6	38,0±3,9	26,0±1,6	24,0±2,3	29,5±4,5
29 нед	49	1300±151,5	39,0±3,4	27,0±1,8	26,0±2,3	32,9±3,2
30 нед	56	1390±372,5	40,0±3,4	28,0±2,1	25,0±2,6	33,8±6,7
31 нед	50	1680±242,8	42,0±2,7	29,0±1,7	27,0±2,1	40,0±4,7
32 нед	69	1700±411,8	43,0±3,6	29,0±2,2	26,0±2,7	40,0±6,9
33 нед	64	2062±328,7	46,0±3,3	30,0±1,7	27,0±2,4	45,0±6,8
34 нед	67	2250±372,1	46,0±2,9	31,0±1,6	29,0±2,3	49,1±6,1
35 нед	75	2410±397,6	48,0±3,0	31,0±1,9	29,0±2,4	50,0±8,3
36 нед	159	2560±371	47,0±3,3	32,0±1,8	30,0±2,0	54,5±6,0

Таблица 2. Основные параметры физического развития мальчиков при рождении в зависимости от гестационного возраста ( $M \pm \sigma$ )

Гестационный возраст	Число обследованных	Показатель				
		масса тела, г	длина тела, см	окружность головы, см	окружность грудной клетки, см	коэффициент масса: длина тела (индекс Кетле I)
22 нед	47	540±54	31,0±1,8	20,0±1,7	19,0±1,4	17,7±1,6
23 нед	46	650±61,8	31,3±1,7	21,0±1,4	20,0±1,5	20,7±1,5
24 нед	45	680±104,5	32,0±1,7	22,0±1,1	20,0±1,4	21,3±3,4
25 нед	50	835±137,5	34,0±1,9	24,0±1,6	23,0±1,7	24,7±3,2
26 нед	44	940±115,8	35,0±1,9	25,0±2,0	23,0±1,7	26,7±4,7
27 нед	49	1000±186,3	35,0±2,9	25,0±1,6	23,0±2,4	28,3±3,8
28 нед	49	1240±218,1	39,0±3,9	27,0±2,1	24,0±2,2	32,0±4,3
29 нед	50	1300±153	40,0±2,9	28,0±1,7	26,0±1,7	33,4±3,5
30 нед	52	1490±296,4	42,5±2,9	29,0±1,9	26,0±2,2	36,5±5,2
31 нед	51	1650±320,2	43,0±2,7	29,0±2,5	26,0±2,3	39±6,1
32 нед	61	1800±375,3	44,0±2,8	29,0±2,1	26,0±2,1	40,9±6,7
33 нед	60	2095±336,5	46,0±3,3	30,0±1,9	28,0±2,2	46,2±6,5
34 нед	81	2300±450,2	47,0±4,3	31,0±1,8	28,0±2,3	48,9±9,0
35 нед	92	2500±498,9	48,0±3,6	32,0±1,7	29,0±2,4	51,5±8,8
36 нед	151	2590±360,7	48,0±3,3	32,0±1,6	30,0±2,1	55,0±6,2

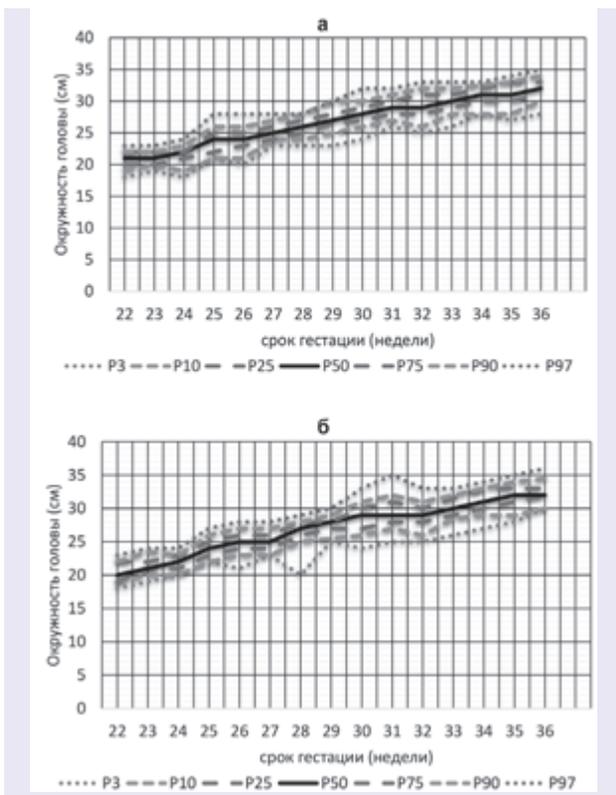


Рис. 3. Окружность головы девочек (а) и мальчиков (б) при рождении в зависимости от срока гестации ( $n=904$  и  $n=928$  соответственно). (Составлен авторами.)

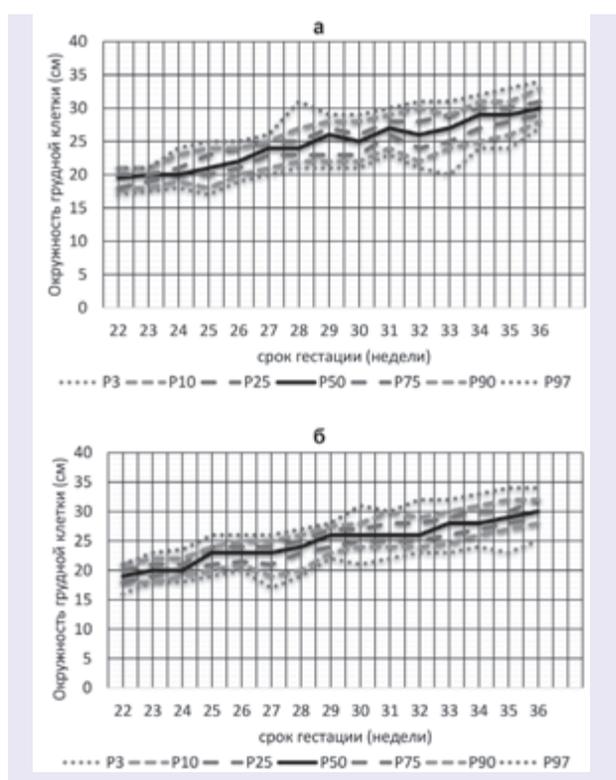


Рис. 4. Окружность грудной клетки девочек (а) и мальчиков (б) при рождении в зависимости от срока гестации ( $n=904$  и  $n=928$  соответственно). (Составлен авторами.)

фические кривые физического развития являются средством индивидуального мониторинга состояния здоровья детей [8], могут быть использованы не только врачами, но и родителями, педагогами, социальными работниками.

Нами были составлены справочные регионарные графики для оценки уровня физического развития недоношенных детей г. Воронежа и Воронежской области, включающие 7 центильных коридоров в пределах 3-й – 10-й – 25-й – 50-й – 75-й – 90-й – 97-й процентиля по массе тела для девочек и мальчиков (рис. 1), по длине тела для девочек и мальчиков (рис. 2), по окружности головы для девочек и мальчиков (рис. 3), по окружности грудной клетки для девочек и мальчиков (рис. 4), по массоростовому индексу для девочек и мальчиков (рис. 5).

### Заключение

На современном этапе развития медицины остается актуальной проблема выхаживания недоношенных новорожденных, что определяется высокими показателями заболеваемости и смертности в этой группе детей. Основой составления программ ведения и реабилитации детей, родившихся недоношенными, на первом году жизни является оценка физического развития. Исследования последних лет демонстрируют важность этих показателей, которые отражают особенности внутриутробного развития

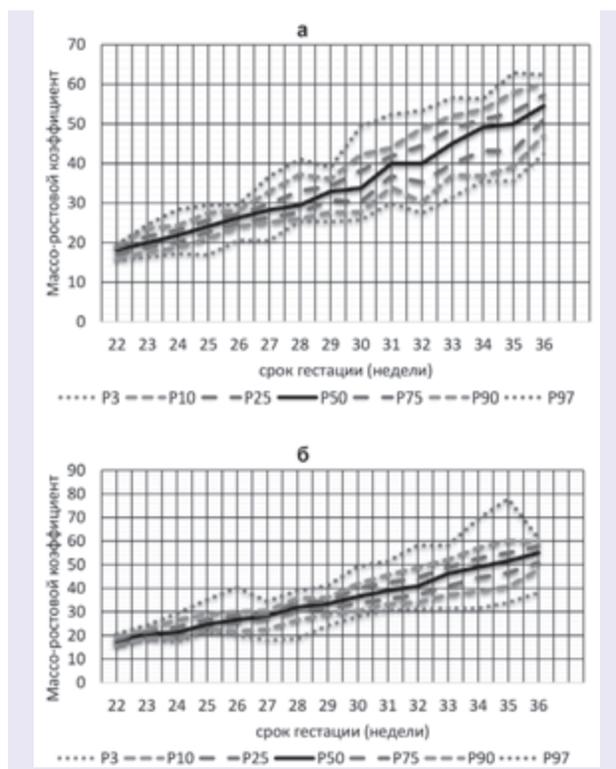


Рис. 5. Массоростовой коэффициент девочек (а) и мальчиков (б) при рождении в зависимости от срока гестации ( $n=904$  и  $n=928$  соответственно). (Составлен авторами.)

ребенка и прогностически значимы на последующие годы его жизни [7]. На основании определения антропометрических показателей младенцев, рожденных преждевременно в 2009–2013 гг. в Воронежском

регионе, нами составлены таблицы сигмального типа и графики для оценки уровня физического развития недоношенных детей.

#### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Демьянова Т.Г., Григорьянц Л.Я., Авдеева Т.Г., Румянцев А.Г. Наблюдение за глубоконедоношенными детьми на первом году жизни. М: ИД МЕДПРАКТИКА 2006; 148. [Dem'janova T.G., Grigor'janc L.Ja., Avdeeva T.G., Rumjancev A.G. The observation of very premature children in the first year of life. Moscow: ID MEDPRAKTIKA, 2006; 148. (in Russ)]
2. Алямовская Г.А., Кешишан Е.С. Особенности физического развития на первом году жизни детей с массой при рождении менее 1500 г. Рос вестн перинатол и педиатр 2009; (3): 20–28. [Aljamovskaja G.A., Keshishan E.S. Features of physical development in the first year of life of children with birth weight less than 1500 g. Ros vestn perinatol i pediatri 2009; (3): 20–28. (in Russ)]
3. Hille E.T., Weisglas-Kuperus N., van Goudoever J.B. Functional outcomes and participation in young adulthood for very preterm and very low birth weight infants: the Dutch Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants at 19 years of age. Pediatrics 2007; 120: (3): 587–595.
4. Медик В.А., Фишман Б.Б., Токмачев М.С. Руководство по статистике в медицине и биологии. Москва, 2001; (2): 415. [Medik V.A., Fishman B.B., Tokmachev M.S. The Handbook of statistics in medicine and biology. Moscow, 2001; 412. (in Russ)]
5. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. СПб.: Фолиант 2001; 931. [Mazurin A.V., Voroncov I.M. Propedeutics of children's diseases. SPb.: Foliant 2001; 931. (in Russ)]
6. Гланц Ст. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М: Практика 1999; 459. [Glanc St. Biomedical statistics. Transl. from English. Moscow: Praktika 1999; 459. (in Russ)]
7. Дементьева Г.М., Короткая Е.В. Дифференцированная оценка детей с низкой массой при рождении. Вопр охр мат и дет 1981; (2): 15–20. [Dement'eva, G.M., Korotkaja E.V. Differentiated assessment of children with low weight at birth. Voпр ohr mat i det 1981; (2): 15–20. (in Russ)]
8. Borghi E., de Onis M., Garza C., Van den Broeck J., Frongillo E.A., Grummer-Strawn L. Construction of the World Health Organization child growth standards: selection of methods for attained growth curves. Stat Med 2006; (25): 247–265.
9. Яцык Г.В., Боровик Т.Э., Грибакин С.Г. Метаболическая адаптация плода и новорожденного к условиям внеутробной жизни. Рос пед журнал 2009; (4): 39–42. [Jacyk G.V., Borovik T.E., Gribakin S.G. Metabolic adaptation of the fetus and newborn to the conditions of extrauterine life. Ros ped zhurnal 2009; (4): 39–42. (in Russ)]

Поступила 01.09.16

Received on 2016.09.01

*Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить*

*The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported*

## Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения

А.А. Вялкова<sup>1</sup>, В.А. Гриценко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ;

<sup>2</sup>Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург, Россия

## Urinary tract infection in children: Current aspects of etiological diagnosis and treatment

A.A. Vyalkova<sup>1</sup>, V.A. Gritsenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Orenburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

<sup>2</sup>Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russia

Представлены современные данные об этиологии и патогенетических механизмах формирования ренальной инфекции у детей. Описаны клинические особенности течения инфекции мочевой системы. Обсуждены критерии диагностики, основывающиеся на данных комплексных исследований, подтверждающих источник инфицирования органов мочевой системы и структурно-функциональные критерии изменения тубулоинтерстициальной ткани почек с вовлечением чашечно-лоханочной системы, кровеносных и лимфатических сосудов почек. Предложен этиологический подход к диагностике и лечению с учетом патогенетических механизмов формирования инфекции мочевой системы и морфофункциональный подход к прогнозированию течения и выбору тактики ведения детей с ренальной инфекцией.

**Ключевые слова:** дети, ренальная инфекция, пиелонефрит, органы мочевой системы, диагностика, лечение.

**Для цитирования:** Вялкова А.А., Гриценко В.А. Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 99–108. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-99-108

The paper gives an update on the etiology and pathogenetic mechanisms for developing renal infection in children. It describes the clinical features of urinary tract infection. The diagnostic criteria based on the data of comprehensive studies confirming the source of urinary tract infection, as well as structural and functional criteria for changes in tubulointerstitial tissue, by involving the pyelocaliceal system and renal blood and lymph vessels are discussed. The authors propose an etiologic approach to diagnosis and treatment in terms of the pathogenetic mechanisms of urinary tract infection and a morphofunctional approach to predicting the course and to choosing the management tactics for children with renal infection.

**Key words:** children, renal infection, pyelonephritis, organs of the urinary system, diagnosis, treatment.

**For citation:** Vyalkova A.A., Gritsenko V.A. Urinary tract infection in children: Current aspects of etiological diagnosis and treatment. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62: (1): 99–108 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-99-108

**И**нфекция мочевой системы – одна из наиболее актуальных проблем педиатрии и нефрологии. Ренальная инфекция (пиелонефрит) – неспецифическое микробно-воспалительное заболевание с первичным преимущественным поражением тубулоинтерстициальной ткани почек, вовлечением чашечно-лоханочной системы, кровеносных и лимфатических сосудов [1–4]. При постановке диагноза следует доказать наличие структурных и функциональных изменений тубулоинтерстициальной ткани почек [5–9].

### Все ли мы знаем о возбудителе пиелонефрита?

Ведущим лабораторным критерием инфекции мочевой системы является бактериурия, в том числе изолированная [5]. При клинико-микробиологической оценке данных бактериологического исследова-

ния мочи бактериурия трактуется как признак инфекции органов мочевой системы только после установления вида и биологических свойств урофлоры. Комплекс биологических особенностей инфекционного фактора, реализующего его «иммунорезистентность» и персистенцию в организме хозяина, является составным компонентом патогенного потенциала возбудителей пиелонефрита [4, 10] и определяется по маркерам вирулентности и персистентным свойствам (антилизоцимная, антикомплемментарная, антиинтерцидная активность), свидетельствующим о патологическом характере бактериурии.

Разработана патогенетически обоснованная клинико-микробиологическая классификация бактериурии (рис. 1), позволяющая определить ее клиническое значение при инфекции мочевой системы и выделить варианты бактериурии: рецидивирующая, являющаяся маркером инфицирования органов мочевой системы; персистирующая и эпизодная («транзиторная»), которая выявляется однократно и не требует лечения [11].

Имеется несоответствие степени бактериурии и выраженности клинической симптоматики инфекции мочевой системы. Доказано, что при развитии

© А.А. Вялкова, В.А. Гриценко, 2017

Адрес для корреспонденции: Вялкова Альбина Александровна – д.м.н., проф., засл. врач РФ, зав. кафедрой факультетской педиатрии, эндокринологии Оренбургского государственного медицинского университета 460014 г. Оренбург, ул. Советская, д. 6

Гриценко Виктор Александрович – д.м.н., проф., зав. лабораторией клеточного симбиоза Института клеточного и внутриклеточного симбиоза 460000 г. Оренбург, ул. Пионерская, д. 11

гноино-воспалительных заболеваний почек (апостематозный нефрит или абсцесс/ карбункул почки) бактериурия может отсутствовать. При этом изолированная бактериурия низкой/средней/высокой степени имеет важное клиническое значение и часто наблюдается у пациентов с нарушением колонизации кишечника. Частота встречаемости и степень бактериурии коррелируют с выраженностью дисбиотических нарушений кишечного микробиоценоза.

Мониторинг видовой принадлежности уроизолятов микроорганизмов позволяет оценить эффективность терапевтических и профилактических мероприятий, в том числе осуществить контроль за сменой вида возбудителя. При этом анализ антибиотикограммы возбудителя требуется для выбора антибактериальной терапии и перехода от эмпирической к персонализированной схеме лечения препаратом(ами) этиотропного антибактериального действия.

#### Клиническое значение бактериурии — современный взгляд

Приоритетными возбудителями пиелонефрита являются энтеробактерии, энтерококки; при гнойно-воспалительных заболеваниях — золотистые стафилококки. Минорные уробактерии — коагулазонегативные стафилококки, псевдомонады и другие неферментирующие грамотрицательные бактерии и грибы рода *Candida*. Всегда ли микроорганизмы, которые высеваются из мочи, являются возбудителями пиелонефрита? Нет, так как некоторые микроорганизмы транзитивно пребывают в уротракте. Оценка комплекса факторов патогенности и персистенции позволяет с высокой вероятностью доказать причастность выделенного микроорганизма к развитию данного заболевания. Пиелонефрит нередко вызывается ассоциацией микроорганизмов: из мочи изолируются ассоциации энтеробактерий с анаэробными бактериями, которые потенцируют патогенность/вирулентность друг друга.

**Неосложненные инфекции** мочевой системы более чем в 95% случаев вызываются одним микроорганизмом, наиболее часто (60–87,3%) из семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *P. Mirabilis*) и реже (40–13,7%) *S. saprophyticus* и др. [12]. При **осложненных инфекциях** мочевой системы чаще встречаются *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, грибы. Карбункул почки (кортикальный абсцесс) в 90% случаев вызывается *S. aureus*. Основными возбудителями апостематозного пиелонефрита, абсцесса почки с локализацией в медулярном веществе являются *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*

В основе патогенеза пиелонефрита лежат паразитогостальные взаимоотношения, характер которых зависит от состояния иммунологической реактивности (восприимчивости) и биоагрессивного потенциала (уропатогенности) инфекционных агентов. Инфицирование при пиелонефрите преимущественно лимфогематогенное, реже — восходящее.

#### Клинико-микробиологическая классификация бактериурии



Рис. 1. (Составлено авторами).

Выявлены особенности патогенеза пиелонефрита как эндогенного микробно-воспалительного заболевания и общие ключевые звенья, которые определяют соответствующие этапы развития заболевания и стадийность клинических признаков патологии (см. таблицу). На **преморбидном этапе** происходит формирование в макроорганизме источников патогенов; действие различных экзо- (химические, физические, биологические, психоэмоциональные) и эндогенных (гормональный дисбаланс, иммунодефицит, нейрогенные расстройства) факторов на организм ребенка вызывает нарушение его иммунологических барьеров. На **этапе транслокации** патогены, преодолевая защитные рубежи макроорганизма и используя свои биоагрессивные свойства (инвазии, импедины), транслоцируются за пределы исходного биотопа и по лимфатической и/или кровеносной системам диссеминируют в органы и ткани мочевой системы макроорганизма.

Указанные этапы являются доклинической стадией. Однако при тщательном сборе анамнеза выявляются признаки, отражающие наличие эндогенных источников возбудителей и неблагоприятных факторов, способных активировать процесс транслокации. Симптомы **продромального периода** болезни (субфебрильная температура, признаки эндогенной интоксикации и др.) ассоциированы с ответом макроорганизма на транслокацию патогенов и обусловлены частичным их разрушением и гибелью. Длительность преморбидного этапа варьирует в широком временном диапазоне (от нескольких дней до нескольких лет). Этап транслокации не всегда заканчивается развитием заболевания и носит в ряде случаев abortивный характер. Выжившие при транслокации патогены инфицируют органы мочевой системы за счет имеющихся адгезинов, образуя вторичные очаги вегетирования возбудителей — **этап колонизации**. Качественный и количественный «мозаицизм» распределения в тканях макроорганизма рецепторов к разным патогенам и наличие у отдельных возбудителей конечного набора адгезинов в совокупности

Таблица. Механизмы уропатогенности микроорганизмов (в соответствии с их участием в патогенезе эндогенных уроинфекций)

Этап патогенеза уроинфекций	Функции механизмов уропатогенности	Ведущие механизмы уропатогенности
Пребывание уропатогенов в исходном биотопе (преморбидный этап)	Формирование источника уропатогенов (кишечник)	Метаболические особенности; биоцины и резистентность к ним; Адгезины
Миграция уропатогенов в органы мочевой системы (этап транслокации)	Прорыв иммунобиологических барьеров макроорганизма	Инвазины; импедины
Заселение уропатогенами мочевой системы (этап колонизации)	Приспособление к условиям мочевой системы	Адгезины; импедины
Инициация воспалительного процесса в органах мочевой системы (этап альтерации)	Репродукция уропатогенов с повреждением тканей	Токсины и другие гистоповреждающие субстанции; импедины
Переживание уропатогенов в мочевой системе (этап персистенции)	Сохранение жизнеспособности уропатогенов	Импедины; адгезины

детерминируют специфику «тропизма» конкретных патогенов к определенным органам и тканям [13, 14]. Фиксация патогенов на поверхности клеточных мембран (без или с проникновением внутрь клеток) способствует активной репродукции возбудителей и выработке ими гистоповреждающих субстанций (токсины, ферменты, продукты метаболизма), сочетающихся с деструкцией ткани органа и инициацией со стороны макроорганизма воспалительной реакции — **этап альтерации**, который проявляется клинической картиной **периода разгара болезни**.

Колонизация патогенами мочевой системы может не сопровождаться выраженным морфофункциональным нарушением и манифестацией пиелонефрита. Возможна длительная бактериурия или изолированная бактериурия (признак бактериальной колонизации органов мочевой системы) при отсутствии клинических симптомов воспалительной патологии почек и уротракта.

При благоприятном исходе патогены элиминируются из очага инфекции (**этап санации**), наступает выздоровление с инволюцией клинической симптоматики. В ряде случаев освобождения пораженного органа от патогенов не происходит, паразитирование возбудителей в тканях принимает затяжной торпидный характер (**этап персистенции**), а микробно-воспалительный процесс в мочевой системе приобретает хроническое (латентное или рецидивирующее) течение.

При стрессовых ситуациях и нарушении иммунобиологических барьеров макроорганизма энтеробактерии (чаще эшерихии) транслоцируются в мезентериальные лимфатические узлы, а затем в кровеносное русло с развитием бактериемии и гематогенной диссеминацией кишечных палочек. На этапе транслокации, контактируя с клеточными и гуморальными эффекторами иммунитета (в том числе лизоцимом, системой комплемента, фагоцитами), часть микроорганизмов погибает, а образующиеся продукты разрушения бактерий (элементы их клеточной стенки —

липополисахариды и др.) вызывают интоксикацию организма. Клинические симптомы патогенетически связаны с многочисленными (пирогенным, кахектическим и т.п.) эффектами липополисахарида. Наиболее грозными проявлениями эндотоксинемии служат изменения системного кровообращения (снижение артериального давления) и нарушение микроциркуляции в паренхиматозных органах (вплоть до развития «шокового органа»).

Вследствие эндотоксикоза и иммуносупрессивного действия бактериальных липополисахаридов наблюдается снижение колонизационной резистентности макроорганизма, провоцирующее чрезмерное накопление в кишечнике эшерихий, что повышает вероятность транслокации бактерий в мезенхимальные лимфатические узлы и портальное кровеносное русло [14]. В результате формируется первый **«порочный» патогенетический круг**, обеспечивающий возможность длительного сохранения потенциально патогенных *E. coli* в кишечнике (продлонгация преморбидного этапа) и способствующий их гематогенной диссеминации в макроорганизме (переход к этапу транслокации).

Сохранившие жизнеспособность эшерихии инфицируют органы мочевой системы (этап колонизации). Локализация очагов эшерихиозной инфекции и частота их встречаемости зависят от многих факторов, в том числе структурно-функционального состояния органов мочевой системы, наличия *locus minoris resistentia* за счет снижения эффективности систем антибактериальной защиты.

Формирующийся второй **«порочный» патогенетический круг** обеспечивает циркуляцию потенциально патогенных *E. coli* внутри макроорганизма по замкнутой траектории (кишечник—портальная венозная система—печень—желчь—кишечник), поддерживая и углубляя имеющиеся дисбиотические нарушения и обуславливая бактериальную колонизацию проксимальных отделов пищеварительного тракта.

Энтеробактерии, стафилококки и энтерококки — наиболее частые возбудители неспецифической инфекции мочевой системы. Совокупный удельный вес энтеробактерий (с доминированием среди них *E. coli*), энтерококков (преимущественно *Enterococcus faecalis* и *E. faecium*) и стафилококков (главным образом *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*) в таксономической структуре этиологических агентов неспецифических уроинфекций достигает 90–95% и ассоциирует с развитием пиелонефрита, цистита, *S. aureus* — апостематозного нефрита, карбункула почек, а *S. epidermidis* и *S. saprophyticus* — воспалительной патологии дистальных отделов мочевыделительной системы — уретрита и цистита. Подобная закономерность связана с видовыми особенностями факторов уропатогенности указанных возбудителей, обуславливающих характер взаимодействия бактерий с макроорганизмом и определяющих специфику патогенеза инициируемых заболеваний [15].

Важную роль в формировании уропатогенного потенциала бактерий играют импедины, которые участвуют в обеспечении выживания возбудителей при контакте с эффекторами иммунитета во внутренней среде макроорганизма и их внутриклеточного паразитирования за счет персистентных свойств (антилизоцимная активность, антиинтерцидная активность, антикомплементарная активность, являющиеся информативными критериями уропатогенных вариантов *E. coli*) [16, 17].

*S. saprophyticus*, обладающий высокой степенью гидрофобности своей поверхности и адгезинами, представленными гемагглютинином и поверхностно-ассоциированным протеином, способен эффективно прикрепляться к эпителию уротракта, а за счет наличия у него капсулоподобной структуры с антифагоцитарными свойствами — слайма (slime) может успешно противостоять клеточным эффекторам иммунитета макроорганизма. Для данных стафилококков характерна уреазная активность, обеспечивающая их ферментативную адекватность условиям обитания при колонизации уротракта и, возможно, способствующая камнеобразованию. *S. saprophyticus* лишен прочих факторов патогенности, обнаруживаемых у представителей рода *Staphylococcus*, что дает основание рассматривать его в качестве уропатогена с превалированием факторов колонизации над факторами альтерации. Бактерии вида *S. aureus* при отсутствии факторов колонизации, специфичных по отношению к уроэпителию, обладают широким спектром факторов инвазивности (гиалуронидаза, фибринолизин) и цитотоксичности (гемолизины, лейкоцидин), позволяющих им не только преодолевать иммунобиологические барьеры, вызывая бактериемическое состояние, но и повреждать ренальную паренхиму при проникновении в почки.

Особо важное патогенетическое значение отводит- ся стафилококковому энтеротоксину типа В (СЭВ),

специфично взаимодействующему с дигалактозилкера- мидом (рецептором на клетках проксимальных каналь- цев нефрона) и нарушающему клеточный метаболизм фосфатидилхолина, что приводит к развитию СЭВ-ин- дуцированной гликопатологии и облегчает последую- щую колонизацию почечной ткани стафилококками и/или другими инфекционными агентами. Формиро- ванию стафилококковых микроабсцессов в корковом веществе почек способствует незавершенный характер поглощения данных бактерий «непрофессиональ- ными» фагоцитами. Этот феномен и возможность дли- тельного сохранения золотистых стафилококков в поч- почной ткани определяются наличием у них импединов, представленных как персистентными свойствами (антилизоцимная, антикомплементарная активность), так и способностью к инактивации иммуноглобулинов путем их Fc-рецепторного связывания протеином А, что обеспечивает защиту *S. aureus* от ряда гуморальных и клеточных эффекторов противоинфекционной ре- зистентности хозяина. Среди механизмов уропатоген- ности у *S. aureus* факторы альтерации и персистенции преобладают над факторами колонизации.

*S. saprophyticus* и *S. aureus* относятся к двум разным типам уропатогенов. Первый за счет факторов коло- низации реализует преимущественно контактно-ури- ногенный путь инфицирования дистальных отделов мочевого тракта (уретра, мочевого пузыря), а второй, обладающий факторами инвазии, альтерации и пер- систенции, способен гематогенно проникать в поч- ки, инициировать развитие абсцессов (апостематоз- ный нефрит) и персистировать в почечной ткани.

Структуру уропатогенного потенциала кишечных палочек — возбудителей инфекции органов мочевой системы (определенные O—K—H-серовары эшерихий, объединенные в группу *E. coli* Urinari Tract Infection) также формируют разнообразные факторы [15]. Уропатогенные варианты *E. coli* характеризуются сниженной ферментацией некоторых сахаров (лак- тозонегативность), свойством связывать конго-крас- ный, узким спектром колициночувствительности, полиантибиотикорезистентностью, наличием адге- зинов к энтероцитам и, как следствие, способностью к длительному обитанию в кишечнике (преморбид- ный этап). Эффективность транслокации эшерихий из кишечника в кровь, а затем в почки обеспечива- ется их устойчивостью к гуморальным и клеточным механизмам противоинфекционной защиты макро- организма, в частности за счет проявления сероре- зистентности и антифагоцитарных свойств. На этапе бактериальной колонизации функцию прикрепления *E. coli* к тубулярному эпителию выполняют фимбри- альные и нефимбриальные адгезины: I типа, PAP-пи- ли, S, X, маннозрезистентные гемагглютинины (MRHA). В альтерации колонизируемых тканей су- щественное значение принадлежит синтезу *E. coli* гемолизин, цитотоксинов и других гистоповрежда- ющих субстанций. Персистирование эшерихий в ор-

генах мочевой системы связано с их способностью продуцировать аэробактин, образовывать капсульные структуры (K1-антиген), изменять антигенный состав поверхности, ингибировать факторы защиты хозяина, в частности лизоцим (антилизоцимная активность) и иммуноглобулины (продукция IgA-протеаз), трансформироваться в L-формы.

Среди энтерококков наиболее частым возбудителем инфекции мочевой системы и уросепсиса выступает *E. faecalis* (серовары 2 и 4), доля которого составляет 75% всех уроизолятов энтерококков. Существенный вклад в выживание энтерококков на этапах транслокации и персистенции вносит их резистентность к бактерицидным системам хозяина, которая связана с экспрессией ими персистентных свойств (антилизоцимная, антикомплементарная активность) и синтезом сialовых кислот, препятствующих активации комплемента, предотвращающих фиксацию на поверхности бактерий его C3-фрагмента и снижающих эффективность фагоцитоза. Адгезивность энтерококков к уроэпителию обеспечивается липотейхоевыми кислотами и адгезинами гликопротеиновой природы, определяющими D-маннозо- и D-глюкозозависимую, а также интегринопосредованную адгезию.

Гистоповреждающее действие энтерококков на этапе альтерации и их персистирование в органах мочевой системы обусловлены продукцией гемолизинов, цитолизинов, супероксид аниона, а также синтезом биологически активных пептидов и компонентов липотейхоевых кислот, модифицирующих реактивность иммунитета макроорганизма. Длительное пребывание энтерококков в кишечнике человека обусловлено высокой степенью гидрофобности бактериальной поверхности и присутствием на ней адгезинов. Этому же способствует характерная для уропатогенных энтерококков выраженная устойчивость к большинству применяемых антибиотиков, включая фторхинолоны и ванкомицин.

**Факторы риска развития пиелонефрита** — экзо- и эндогенные условия, увеличивающие вероятность возникновения заболевания, неблагоприятного его течения, исхода и «причастность» к реализации конкретных этапов патогенеза микробно-воспалительного процесса, которые сгруппированы в 5 блоков:

- факторы, обеспечивающие появление и накопление в биотопах тела человека потенциально патогенных микроорганизмов и тем самым участвующие в формировании эндогенного источника возбудителей;
- факторы, ослабляющие иммунобиологические барьеры, интенсифицирующие процесс транслокации патогенов из исходного биотопа в кровеносную систему макроорганизма и приводящие к развитию бактериемии, гематогенной диссеминации возбудителей и инфицированию различных органов;

- факторы, способствующие фиксации патогенов в инфицированных органах и тканях и облегчающие их колонизацию возбудителями;
- факторы, благоприятствующие возникновению в органах и тканях инфекционно-воспалительного процесса и потенцирующие его;
- факторы, обуславливающие снижение эффективности механизмов санации органов и создающие условия для персистенции в них патогенов.

Среди указанного наиболее важное значение для развития эндогенных инфекций у детей имеют иницирующие факторы: аномалии развития органов мочевой системы (особенно с нарушением уродинамики), пузырно-мочеточниковый рефлюкс, уrolитиаз, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря; местные и общие иммунодефицитные состояния; нарушения лимфо- и гемодинамики почек и органов малого таза, а также моторики органов желудочно-кишечного тракта; дисбактериоз кишечника; стрессовые воздействия. При этом вероятность развития эндогенных инфекций у детей возрастает, если у ребенка присутствует сочетание нескольких факторов риска.

Таким образом, возбудителями пиелонефрита как эндогенной инфекции являются комменсальные варианты бактерий разных видов, которые принадлежат к разряду потенциально патогенных. Они способны длительное время обитать в различных биотопах тела человека и при определенных ситуациях транслицироваться во внутреннюю среду макроорганизма, инфицируя его органы и ткани. В фенотипическом плане такие бактерии отличаются от представителей нормальной микрофлоры человека по комплексу факторов патогенности, что можно использовать в клинической практике для идентификации возбудителя соответствующей патологии. В то же время для реализации возбудителями своего патогенного потенциала и развития заболевания требуются дополнительные условия (эндо- и экзогенные факторы риска), присутствие источника потенциальных патогенов (нарушение микроэкологии кишечника), провоцирующих транслокацию патогенов во внутреннюю среду; наличие иницирующих морфофункциональных факторов, иммунодефицитного состояния, облегчающих бактериальную колонизацию инфицированной ткани, способствующих развитию в ней воспалительной реакции с явлениями альтерации, благоприятствующих персистенции возбудителей и хронизации патологического процесса.

Обострение пиелонефрита — это реинфицирование почки (как ключевой этап патогенеза), это очередное развитие инфекционно-воспалительного процесса в почке(ах), индуцированное «новой» интервенцией инфекционных агентов в пораженный орган из эндогенных источников возбудителей (главным образом из кишечника). В процесс могут вовлекаться как те же возбудители, которые вызвали

предыдущее обострение (в том случае, когда при переходе в ремиссию не произошла санация почки, но не было достигнуто полной эрадикации патогена из организма, и он продолжал вегетировать в кишечнике), так и другие уропатогенные бактерии. Доказана возможность внутриклеточной персистенции энтеробактерий в уроэпителии и стромальных клетках интерстиция, а при определенных условиях они способны активироваться, интенсивно размножаться и проявлять свои биоагрессивные потенции.

Появление бактериурии — результат транслокации бактерий в стерильные почки с последующим их удалением (вымыванием) с мочой. Но если есть стойкий дисбиоз кишечника, то бактерии систематически могут попадать в органы мочевой системы. Длительность бактериурии и ее исчезновение определяются функционированием клиренсных механизмов макроорганизма (уродинамика, иммунная защита) и биопротективностью микроорганизмов (факторами колонизации/адгезии).

#### Задачи диагностики:

- установить нозологический диагноз и уточнить стадию болезни;
- выявить сопутствующие заболевания и осложнения;
- оценить факторы риска развития и прогрессирования, прогноз;
- разработать тактику этиотропной, патогенетической и нефропротективной терапии, тактику диспансерного наблюдения с учетом индекса альбуминурии, отношения альбумин:креатинин, отношения белок:креатинин, отношения цистатин С:креатинин.

Клиническая диагностика пиелонефрита включает анализ генеалогического и медико-биологического анамнеза с оценкой наличия патологии почек у кровных родственников, течения беременности у матери и определением ведущего комплекса факторов, влияющего на формирование инфекции мочевой системы. Наличие патологии почек в семье является основанием для выполнения клинического скрининга, сонографического исследования почек и мочевого пузыря.

#### Критерии инфекции мочевой системы с поражением тубулоинтерстициальной ткани почек

Для ренальной инфекции характерна гетерогенность клинических проявлений. У большинства пациентов заболевание выявляется случайно в связи с маломанифестным или латентным течением [18, 19].

*Манифестные варианты* течения ренальной инфекции характеризуются симптомами: *гипертермия выше 38°C* (эндогенная интоксикация) характерна для острого пиелонефрита, осложненной формы хронического пиелонефрита; *болевого синдром* поясничной локализации иррадирует по ходу мочеточников и в паховую область, в бедро с соответствующей стороны; *при вторичной форме пиелонефрита*

отмечаются клиничко-параклинические признаки заболевания, вызвавшего развитие тубулоинтерстициальной болезни почек (уролитиаз, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, аномалии органов мочевой системы с нарушением уродинамики и др.); *артериальная гипертензия* в дебюте болезни наблюдается редко, но при прогрессировании тубулоинтерстициальных болезней почек развивается у 100% пациентов; *пиурия (бактериурия, нейтрофильная лейкоцитурия)* имеется у всех больных, *микропротеинурия* — у большинства. Отсутствие клинических проявлений ренальной инфекции у ребенка не означает отсутствия паренхиматозных и/или тубулярных поражений почек.

**Диагноз пиелонефрита** основывается на данных комплексных исследований, подтверждающих инфицирование органов мочевой системы патогенной урофлорой, источник инфицирования, наличие структурно-функциональных изменений тубулоинтерстициальной ткани почек, форму и фазу заболевания. Структурные изменения почек оцениваются по эхографическим показателям, нарушению внутривисцеральной гемодинамики (доплерография, цветное доплеровское картирование) и их сочетанию с нарушением тубулярных функций (концентрационной, ацидо аммионогенеза, гипераминиоацидурия, фосфатурия, изменения рН мочи); по показаниям проводится нефросцинтиграфия.

На I этапе диагностика включает: сбор анамнеза (выявление факторов риска, в том числе наследственных, медико-биологических, инфекционных, аллергологических) и данных клинического обследования ребенка. *Лабораторные исследования* для выявления микробно-воспалительного процесса в почках и оценки его активности: общепринятые — клинический анализ крови, общий анализ мочи; специальные — посев мочи и кала на флору с определением биомаркеров патогенности уробактерий (биологических свойств возбудителя), антибиотикограмма, анализ мочи по Нечипоренко (при минимальных изменениях в общем анализе мочи), кал на дисбактериоз.

На II уровне амбулаторного этапа диагностики проводят консультацию педиатра-нефролога, по показаниям — детского уролога (уролога-андролога); ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря + микционная цистография показаны при наличии более двух эпизодов инфекции мочевой системы у девочек и более одного эпизода у мальчиков; осуществляют определение солей в общем анализе мочи, биохимический анализ мочи (суточная экскреция белка, оксалатов, уратов, кальция, фосфора, показателей нестабильности цитомембран), биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, креатинин, мочевины, С-реактивный белок, калий, натрий).

**Показания к срочному ультразвуковому исследованию:** всем детям с лихорадкой (если нет улучшения от лечения в 1-е сутки); септическое состояние; выраженный болевой синдром; гематурия; снижение диуреза; азотемия; в остальных случаях — в течение 1–2 мес после эпизода инфекции мочевой системы.

На III уровне диагностики показаны специальные методы обследования детей с хроническим течением заболевания. Особое значение имеют специальные исследования для выявления ренального поражения: эхографические (УЗИ почек и мочевого пузыря), доплерографические (в режиме цветового доплеровского картирования); рентгеноконтрастные (в том числе с контрастированием сосудов — ангиографические); эндоскопические (цистоскопия); уродинамические (урофлоуметрия), радиоизотопные (используются широко при изолированной гематурии — лейкоцитурии, признаках инфекции мочевой системы). При прогрессировании тубулоинтерстициального поражения почек — нефросцинтиграфия в периоде стихания активности; суточный мониторинг артериального давления; оценка суточной экскреции белка, микроальбуминурии.

Сроки проведения динамической и статической нефросцинтиграфии при прогрессировании тубулоинтерстициального поражения почек: для исключения пузырно-мочеточникового рефлюкса и других аномалий — в течение 6 мес после первого эпизода инфекции, для поиска рубцов в почке и определения степени нефросклероза — не ранее 6 мес после стихания инфекции мочевой системы [20].

Микционная цистография показана:

- **детям до 3 лет:** мальчикам после первого, девочкам — после второго эпизода ренальной инфекции в связи с высокой вероятностью пузырно-мочеточникового рефлюкса [21];
- **детям 3–7 лет** при рецидивирующем течении инфекции мочевой системы и изменениях по данным УЗИ или динамической нефросцинтиграфии, в случае отягощенного по пузырно-мочеточниковому рефлюксу или рефлюкс-нефропатии семейного анамнеза (САКУТ — врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей);
- **детям старше 7 лет** при выраженных изменениях верхних отделов мочевой системы, при ранее выявленных нарушениях уродинамики.

При отсутствии эффекта от «традиционной терапии» назначают специальные микробиологические (на хламидии, микоплазмы, грибы), вирусологические (методом полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа) и цитологические исследования. По показаниям — определение чувствительности организма: лейкоцитарный индекс интоксикации; средние молекулы.

Для оценки функционального состояния почек при пиелонефрите определяют показатели функ-

ции канальцев почек: рН мочи, уровень титруемой кислотности, суточную экскрецию аммиака; проводят пробу Зимницкого, определяют уровень креатинина, мочевины, калия, натрия, хлора в крови, цистатина С, клиренс эндогенного креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по Шварцу; осуществляют контроль диуреза, ритма спонтанных мочеиспусканий.

Дополнительные инструментальные исследования включают экскреторную урографию в периоде стихания активности — по показаниям (при дилатации мочевыводящих путей — экскреторная урография с фуросемидовым тестом); радионуклидные исследования — рентгеноконтрастные (в том числе с контрастированием сосудов — непрямоангиография); радиоизотопные (используются широко при изолированной гематурии — лейкоцитурии); компьютерную томографию по показаниям. Для дифференциальной диагностики необходимы консультации специалистов: уролога, гинеколога, окулиста, оториноларинголога, фтизиатра (по показаниям), генетика (по показаниям), физиотерапевта, клинического иммунолога, стоматолога, невролога.

При проведении микробиологического анализа мочи необходимо не только выявить наличие бактериурии, но и определить видовую характеристику, а также подтвердить уропатогенный биофильный выделенных из мочи микроорганизмов по комплексу патогенных и персистентных свойств, обеспечивающих их состоятельность как истинных возбудителей пиелонефрита (антилизоцимная, антикомплементарная, антиинтерцидная активность) [22–25].

Дифференциальный диагноз проводят с абактериальным тубулоинтерстициальным нефритом, циститом, по показаниям — с туберкулезом почки.

**Лечение и профилактика инфекции мочевой системы** — самый сложный и неоднозначный вопрос в педиатрической нефрологии [26]. Комплексный подход к лечению ориентирован на использование патогенетических, этиологических, клинических характеристик (давности воспаления, степени активности, возраста, локализации патологического процесса), а также изменений в иммунном статусе по адекватным показателям. Акценты в лечении ренальной инфекции должны быть переключены на патогенетические механизмы и этиологический фактор болезни (рис. 2) [22, 27–32]. Подобный подход позволит снизить рецидивирование инфекции мочевой системы, а также вероятность развития и прогрессирования нефросклероза. Основой лечения ренальной инфекции у детей является комбинированная терапия: а) устранение симптомов заболевания и эрадикация возбудителя при остром эпизоде; б) профилактика рецидивов; в) профилактика склеротических изменений в почках; г) коррекция сопутствующих урологических, обменных и других нарушений.

## Принципы этиотропной и патогенетической терапии ПМС



Рис. 2. (Составлено авторами).

Лечебные мероприятия при пиелонефрите предусматривают:

- ликвидацию микробно-воспалительного процесса в почках и мочевыводящих путях;
- снижение интоксикации при высокой активности процесса;
- нормализацию уродинамики верхних и нижних мочевыводящих путей;
- повышение иммунологической реактивности организма ребенка;
- нефропротективную терапию;
- преимущественное (реабилитационное и противоречивое) лечение с учетом риска прогрессирования;
- предупреждение рецидива бактериальной инфекции.

Для снижения вероятности транслокации кишечной микрофлоры и реинфицирования проводится коррекция дисбиотических нарушений кишечного микробиоценоза, эрадикация потенциальных возбудителей инфекции мочевой системы из кишечника.

**Диетотерапия.** Основные принципы диетотерапии: сбалансированность по основным питательным элементам, без ограничений по белку; ограничение экстрактивных веществ, пряностей, маринадов, копченостей, продуктов, обладающих острым вкусом (чеснок, лук, кинза) и содержащих избыток натрия. Назначается стол №5 по Певзнеру. Рекомендован высокожидкостный питьевой режим (до 1,5–2,0 л жидкости в сутки). Функциональное питание включает: компоненты обычного рациона, содержащие естественные биологически активные ингредиенты (пищевые волокна); питание, специально обогащенное биологически активными ингредиентами (пробиотики, антиоксиданты); синтезированные ингредиенты, введенные в продукты питания (пребиотики); к ингредиентам, имеющим функциональные свойства, относят: пищевые волокна, пробиотики, пребиотики, омега-3 длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, растительные антиоксиданты, витамины, минералы, некоторые аμιно-

кислоты и фосфолипиды.

**Медикаментозная терапия** включает: противовоспалительную терапию (в том числе антимикробную), коррекцию нарушений уродинамики, коррекцию дисбиоза кишечника, эрадикацию уропатогенов из кишечника. Для эрадикации потенциальных уропатогенов из макроорганизма требуется использование специальных антибактериальных схем [26, 29]. Только их высокая эффективность позволит обеспечить стойкий положительный клинико-микробиологический результат. Этиотропная терапия – антибактериальная (ступенчатым методом). Назначают «защищенные» пенициллины: амоксициллина/клавуланат, амоксициллина/сульбактам; цефалоспорины III поколения: цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефиксим, цефтибутен. При тяжелом течении – карбапенемы: имипенем, меропенем; цефалоспорины IV поколения (цефепим).

Показания для парентеральной терапии: возраст меньше 3 мес; тяжелое состояние ребенка: выраженная активность инфекционно-воспалительного процесса или клиническое подозрение на сепсис, выраженная интоксикация или дегидратация; диспепсические явления (рвота) и нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте; невозможность приема препаратов внутрь; устойчивость к эмпирическим пероральным антибиотикам. Клинические критерии для перехода на пероральный режим введения: клиническое улучшение и отсутствие лихорадки в течение 24 ч, отсутствие рвоты и обеспечение комплаенса. Смена антибактериального препарата при его неэффективности через 48–72 ч должна основываться на результатах микробиологического исследования и оценке чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам.

Для детей с пиелонефритом рекомендуемый курс лечения антибиотиками зависит от тяжести состояния. Основным критерием продолжительности антибиотикотерапии является бактериальная стадия тубулоинтерстициального поражения почек, длительность которой зависит от преморбидного состояния больного, наличия или отсутствия патогенетических факторов: нарушений уродинамики, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, метаболических нарушений. Показания для длительной антимикробной терапии инфекции мочевой системы у детей: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструктивная уропатия, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, три и более рецидива инфекции мочевой системы в год. Используются нитрофурановые препараты – 1/3–1/2 суточной дозы на ночь в течение 1–6 мес.

Показания для иммунокорректирующей терапии пиелонефрита: ранний (главным образом грудной) возраст (период созревания иммунитета); тяжелые (включая гнойные) варианты микробного поражения почек, в том числе отягощенные синдромом полиорганной недостаточности; обструктивные

пиелонефриты (на фоне гидронефроза, мегауретера, рефлюкс-нефропатии), включая пред- и послеоперационный период; длительное (более 1 мес) и рецидивирующее течение инфекции мочевой системы; особенности микрофлоры — высоковирулентный характер (*Pseudomonas*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Hafnia*), полирезистентность к антибиотикам; смешанная флора; непереносимость антибиотиков.

Для профилактики развития и рецидива пиелонефрита необходима коррекция микробиологических нарушений кишечника: организация функционального питания для оптимизации моторно-секреторной деятельности кишечника и нормализации кишечного микробиоценоза; регуляция количественных параметров представителей индигенной флоры кишечного микробиоценоза и др.

**В периоде реабилитации** назначают медикаментозную терапию уросептиками: фурамаг 5 мг/кг в сутки (не более 200 мг/сут) в 2–3 приема, 14 дней, далее в 1 прием суточную дозу на ночь, 14 дней. Фитотерапия проводится по окончании курса уросептиков: используют фитосборы или отвары растений индивидуально

с учетом возраста ребенка, аллергологического анамнеза после консультаций фитотерапевта. Длительность лечения 14–21 день. Назначают канефрон®Н: детям в возрасте до 1 года — 15 капель 3 раза в день; в возрасте 1–5 лет — 20 капель 3 раза в день; детям школьного возраста — 25 капель 3 раза в день или 1 драже 3 раза в день; взрослым — 50 капель 3 раза в день или 2 драже 3 раза в день в течение 4–6–8 нед. Пробиотики (Линекс, Нормобакт) применяются после окончания антибактериальной терапии в возрастных дозах.

Доказано, что ренальная инфекция — модифицируемый фактор развития и прогрессирования хронической болезни почек. Прогноз заболевания и риск прогрессирования пиелонефрита, степень выраженности морфологических изменений и функциональных нарушений почек зависит от характера эндогенных иницирующих (патогенетических) факторов: урологических, метаболических (нарушения жирового, углеводного, минерального обмена), состояния иммунной системы, моторики желудочно-кишечного тракта, полноты клинико-микробиологической ремиссии инфекции мочевой системы и эффективности эрадикации возбудителя из источника инфицирования [5].

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: СОТИС 1997; 396–419 [Papaian A.V., Savenkova N.D. Clinical pediatric nephrology. Spb.: SOTIS 1997; 396–419. (in Russ)]
2. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. Нефрология и диализ 2003; 5: (2): 170–177. [Korovina N.A., Zaharova I.N., Mumladze E.B. Minutes of the diagnosis and treatment of pyelonephritis in children. Nefrologija I dializ 2003; 5: (2): 170–177. (in Russ)]
3. Smellie J.M., Smellie J.M., Barrat T.M. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomized trial. Lancet 2001; (357): 1309–1310.
4. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Роль инфекции в развитии соматической патологии у детей. В кн. Соматические болезни у детей: руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой. Москва, Оренбург 2002; 40–73. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A. The role of infection in the development of somatic diseases in children. In: Somatic disease in children: a guide for physicians. M.S. Ignatova (ed.). Moscow, Orenburg 2002; 40–73. (in Russ)]
5. Вялкова А.А. Актуальные проблемы детской нефрологии. Материалы международной школы и Российской научно-практической конференции по детской нефрологии. Оренбург 2010; 386. [Vyalkova A.A. Actual problems of pediatric nephrology. Proceedings of the international school and the Russian scientific-practical conference on Pediatric Nephrology. Orenburg 2010; 386. (in Russ)]
6. Hansson S., Dhamey M., Sigstrom O., Sixt R., Stokland E., Wennerström M. et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. J Urol 2004; 172: 1071.
7. Zorc J.J., Kidoo D.A., Shaw K.N. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infection. Clin Microbiol Rev 2005; (18): 417–422.
8. Вялкова А.А. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей. Педиатрия 2008; 87: (3): 122–127. [Vyalkova A.A. Actual problems of tubulointerstitial kidney damage in children. Pediatrics. 2008; 87: (3): 122–127. (in Russ)]
9. Вялкова А.А., Хрущева Н.А., Козлова С.Н., Попова Л.Ю., Макарова Ю.Ц., Гурьева Т.П. и др. Современные технологии ранней диагностики и реабилитации больных с патологией почек. М 2007; 108. [Vyalkova A.A., Khrushcheva N.A., Kozlova S.N., Popova L.Yu., Makarova Yu.C., Gur'eva T.P. et al. Modern technologies for early diagnosis and rehabilitation of patients with kidney disease. Moscow 2007; 108. (in Russ)]
10. Бухарин О.В., Вялкова А.А., Гриценко В.А. Клинико-микробиологическое обоснование ранней диагностики пиелонефрита у детей. Рос педиатр журн 2003; (2): 42–47. [Bukharin O.V., Vyalkova A.A., Gritsenko V.A. Clinical and microbiological study of early diagnosis of pyelonephritis in children. Ros pediatr zhurn 2003; (2): 42–47. (in Russ)]
11. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Бухарин О.В. Патогенетическое обоснование клинико-микробиологической классификации бактериурии. Рос вестн перинатол и педиатр 1997; (5): 50–56. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A., Buharin O.V. Pathogenetic substantiation of clinical and microbiological classification bacteriuria. Ros vestn perinatol I pediatr 1997; (5): 50–56. (in Russ)]
12. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Гордиенко Л.М., Бухарин О.В. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекции мочевой системы внебольничного происхождения у детей. Пособие для врачей. М 2002; 21. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A., Gordienko L.M., Buharin O.V. Practical recommendations for antibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections in children origin. Manual for physicians. Moscow 2002; 21. (in Russ)]
13. Бургасов П.Н., Румянцев С.Н. Антимикробный конституциональный иммунитет. Медицина, М 1985; 256 [Burgasov P.N., Rumjanchev S.N. Antimicrobial constitutional immunity. Moscow: Meditsina 1985, 256. (in Russ)]

14. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Зыкова Л.С., Гордиенко Л.М., Зорин И.В., Репман М.С. Изолированная бактериурия как симптом инфекции мочевой системы у детей. Журнал «Медицинский вестник Юга России» 2012; приложение: 19. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A., Zyкова L.S., Gordienko L.M., Zorin I.V., Repman M.S. Zhurnal «Meditsinskij vestnik Uga Rossii» 2012; suppl: 19. (in Russ)]
15. Гриценко В.А., Дерябин Д.Г., Брудастов Ю.А., Бухарин О.В. Механизмы уропатогенности бактерий. Журнал «Микробиология» 1998; (6): 93–97. [Gritsenko V.A., Derjabin D.G., Brudastov Yu.A., Bukharin O.V. Mechanisms of uropathogenic bacteria. Zhurnal «Mikrobiologiya» 1998; (6): 93–97. (in Russ)]
16. Вялкова А.А., Гордиенко Л.М., Громова Г.Г., Ляшенко И.Э., Слусарева Л.Ю., Бухарин О.В., Гриценко В.А., Брудастов Ю.А. Ранняя диагностика инфекции мочевой системы у детей. Клинико-лабораторные и микробиологические подходы. Метод. рекомендации. Оренбург 2001; 36. [Vyalkova A.A., Gordienko L.M., Gromova G.G., Lyashenko I.E., Slusareva L.Ya., Buharin O.V., Gritsenko V.A., Brudastov Yu.A. Early diagnosis of urinary tract infection in children. Clinical and laboratory and microbiological approaches. Method. Recommendations. Orenburg 2001; 36. (in Russ)]
17. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Гильмутдинова Ф.Г. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УроРАН 2006; 479. [Bukharin O.V., Valyshev A.V., Gil'mutdinova F.G. Human ecology of microorganisms. Ekaterinburg: UroRAN 2006; 479. (in Russ)]
18. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Современные представления об этиологии, патогенезе и ранней диагностике микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей. Материалы III Конгресса педиатров-нефрологов России. СПб 2003; 21–31. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A. Current concepts of etiology, pathogenesis and early diagnosis of microbial-inflammatory diseases of the urinary system in children. Proceedings of the III Congress of Pediatric Nephrology Russia. Spb 2003; 21–31. (in Russ)]
19. Вялкова А.А., Зорин И.В., Седашкина О.А., Копылов Ю.Н., Беляева М.А., Зыкова Л.С., Гайкова Л.А., Кузнецова В.Н., Зорин А.В., Репман М.С. Биомаркеры ренального поражения при патологии органов мочевой системы у детей. Нефрология 2012; 16: (3): 68–75. [Vyalkova A.A., Zorin I.V., Sedashkina O.A., Kopylov Yu.N., Belyaeva M.A., Zyкова L.S., Gaikova L.A., Kuznetsova V.N., Zorin A.V., Repman M.S. Biomarkers of renal lesion in the pathology of the urinary system in children. Nefrologija 2012; 16: (3): 68–75. (in Russ)]
20. Siomou E., Giapros V., Fotopoulos A., Aasioti M, Papadopoulou F., Serbis A et al. Implications of 99mTc-DMSA scintigraphy performed during urinary tract infection in neonates. Pediatrics 2009; (124): 881–887.
21. Tekgu I.S., Riedmiller H., Hobeke P., Kocvarad R, Nijman J.M., Radmayr C. et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. Eur Urol 2012; (62): 534–542.
22. Вялкова А.А., Данилова Е.И., Гриценко В.А., Трубка О.О., Седашкина О.А., Тухватуллина Э.М. Современные подходы к терапии и профилактике рецидивов хронического пиелонефрита у детей. Вопр практич педиатр 2009; (1): 15–20. [Vyalkova A.A., Danilova E.I., Gritsenko V.A., Trubko O.O., Sedashkina O.A., Tkhvatullina E.M. Current approaches to therapy and prevention of relapse of chronic pyelonephritis in children. Voпр praktikh pediатr 2009; (1): 15–20. (in Russ)]
23. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Терапия и профилактика рецидивов хронического пиелонефрита у детей. Успехи современного естествознания 2009; (2): 33–34. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A. Treatment and prevention of relapse of chronic pyelonephritis in children. Uspehi sovremennogo estestvoznaniya 2009; (2): 33–34. (in Russ)]
24. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Данилова Е.И., Седашкина О.А. Обоснование клинико-микробиологических подходов к лечению и профилактике рецидивов пиелонефрита у детей. Педиатр фармакол 2009; 6: (2): 94–98. [Vyalkova A.A., Gritsenko V.A., Danilova E.I., Sedashkina O.A. Rationale for clinical and microbiological approaches to treatment and prevention of relapse of pyelonephritis in children. Pediatric farmakol 2009; 6: (2): 94–98. (in Russ)]
25. Вялкова А.А., Зыкова Л.С., Бухарин О.В., Галлямова Э.М., Мотыженкова О.В., Любимова О.К. Характеристика изолированной бактериурии у детей. Нефрология 2012; 16: (3): 89–92. [Vyalkova A.A., Zyкова L.S., Buharin O.V., Galiamova E.M., Motyzenkova O.V., Lyubimova O.K. Characteristics isolated bacteriuria in children. Nefrologija 2012; 16: (3): 89–92. (in Russ)]
26. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Мумладзе Э. Б., Горайнова А. Н. 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., Zaharova I.N., Zaplatnikov A.L., Mumladze E.B., Goraynova A.N. Pharmacotherapy of urinary tract infections in children. Part 1. Antimicrobial therapy of community-acquired and nosocomial urinary tract infections in children. Moscow: ID MEDPRAKTIKA-M 2006, 100. (in Russ)]
27. Игнатова М.С. Детская нефрология. М: ООО «Медицинское информационное агентство» 2011; 696. [Ignatova M.S. Pediatric nephrology. Moscow: ООО Medicinskoe informacionnoe agentstvo 2011; 696. (in Russ)]
28. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: «Левша. Санкт-Петербург» 2008; 600. [Papayan A.V., Savenkova N.D. Clinical pediatric nephrology. Spb.: Levsha. Sankt-Peterburg 2008; 600. (in Russ)]
29. Вялкова А.А., Длин В.В., Коровина Н.А., Летифов Г.М. Протоколы диагностики и лечения заболеваний органов мочевой системы у детей. Москва – Оренбург 2010; 252. [Vyalkova A.A., Dlin V.V., Korovina N.A., Letifov G.M. Diagnostic protocols and treatment of diseases of the urinary system in children. Moscow–Orenburg 2010; 252. (in Russ)]
30. Летифов Г.М., Кривоносова Г.П. Характер мочевого синдрома и реакции адаптации в активной фазе пиелонефрита. Актуальные проблемы детской нефрологии. Материалы международной школы и Российской научно-практической конференции по детской нефрологии. Оренбург 2010; 307. [Letifov G.M., Krivonosova G.P. Character bladder syndrome and adaptation response in the active phase of pyelonephritis. Actual problems of pediatric nephrology. Proceedings of the international school and the Russian scientific-practical conference on Pediatric Nephrology. Orenburg 2010; 307. (in Russ)]
31. Летифов Г.М., Кривоносова Г.П. Инфекция мочевой системы у детей: вопросы диагностики, лечения и профилактики. Методические рекомендации. Ростов-на-Дону 2012; 48. [Letifov G.M., Krivonosova G.P. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and prevention. Guidelines. Rostov-na-Donu 2012; 48. (in Russ)]
32. Вялкова А.А., Перепелкина Н.Ю., Архиреева В.А. Специализированная медицинская помощь детям с заболеваниями органов мочевой системы. М: Медицина 2003; 168. [Vyalkova A.A., Perepelkina N.Yu., Arhireeva V.A. Specialized medical care for children with diseases of the urinary system. Moscow: Meditsina 2003; 168. (in Russ)]

Поступила 11.07.16

Received on 2016.07.11

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить

The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported

## Пробиотические продукты и кисломолочные напитки в питании детей раннего возраста: необходимость персонализации

А.И. Сафронова, И.Я. Конь, Т.В. Абрамова

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

## Probiotic foods and fermented milk drinks in infant nutrition: A need for personalization

A.I. Safronova, I.Ya. Kon, T.V. Abramova

Federal Research Center of Nutrition, Food Biotechnology and Safety, Moscow, Russia

Приведена сравнительная характеристика механизма действия кисломолочных напитков и пробиотических продуктов. Рассмотрены результаты исследований по изучению эффективности пробиотических микроорганизмов в питании детей. Рассмотрены вопросы включения пробиотических штаммов бифидобактерий BB-12 в состав отечественных продуктов детского питания. Представлены данные, которые показывают, что, несмотря на значительное сходство механизмов действия пробиотических продуктов и кисломолочных напитков, их высокой пищевой ценности и органолептических свойств, конечный клинический эффект может существенно различаться. Приведены результаты ряда исследований сравнительной клинической эффективности кисломолочных напитков и пробиотических продуктов у детей 3–14 лет с острыми кишечными инфекциями, которые в сочетании с данными литературы свидетельствуют о необходимости персонализации рекомендаций по использованию указанных продуктов в питании детей.

**Ключевые слова:** дети первого года жизни, питание, кисломолочные напитки, пробиотики.

**Для цитирования:** Сафронова А.И., Конь И.Я., Абрамова Т.В. Пробиотические продукты и кисломолочные напитки в питании детей раннего возраста: необходимость персонализации. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 109–113. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–109–113

The paper gives the comparative characteristics of the mechanism of action of fermented milk drinks and probiotic foods. It deals with the results of investigations of the efficacy of probiotic microorganisms in infant nutrition. The issues of supplementing the Russian infant foods with probiotic Bifidobacterium BB-12 strains are considered. The paper presents the data that show that despite the considerable similarity of the mechanisms of action of probiotic foods and fermented milk drinks, their high nutritional value, and organoleptic properties, their final clinical effect may vary greatly. It also gives the results of a number of studies of the comparative clinical efficacy of fermented milk drinks and probiotic foods in 3–14-year-old children with acute enteric infections, which in combination with the data available in the literature suggest that there is a need for personalized recommendations on the use of the above foods in infant nutrition.

**Key words:** infants in the first year of life, nutrition, fermented milk drinks, probiotics.

**For citation:** Safronova A.I., Kon I.Ya., Abramova T.V. Probiotic foods and fermented milk drinks in infant nutrition: A need for personalization. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62: (1): 109–113 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–109–113

Пробиотические продукты и кисломолочные напитки занимают важное место в структуре питания детского населения в РФ. При этом количество таких продуктов прогрессивно растет. В связи с этим требуется проведение постоянной сравнительной оценки, необходимой для обоснования рекомендаций по их использованию в питании здоровых и больных детей.

Термин «пробиотики» впервые использован в 1965 г. D. Lilly и R. Stillwell [1] для обозначения «продуцируемых микроорганизмами веществ, которые ускоряют рост других микроорганизмов». Позднее, в 1989 г., R. Fuller определил пробиотики как «живые микробные добавки к пище, которые улучшают здо-

ровье организма хозяина путем нормализации баланса микроорганизмов в питании» [2]. В 1998 г. F. Guarner и G. Schaafsma [3] дали определение пробиотикам как «живым микроорганизмам, которые при их потреблении человеком в адекватных количествах оказывают благоприятное влияние на здоровье». Несмотря на некоторые различия в этих определениях, все они указывают на то, что пробиотики – живые микроорганизмы, причем для проявления эффектов необходимо их поступление в организм в адекватных дозах. Для отнесения микроорганизмов к пробиотическим необходимо соответствие ряду требований. В частности, пробиотические бактерии должны обладать способностью к колонизации и «приживляемости» в кишечнике, устойчивостью к действию пищеварительных ферментов и, безусловно, быть безопасными для человека. Вместе с тем должно быть доказано их благоприятное действие на здоровье человека [2–4].

В соответствии с этими требованиями к пробиотическим микроорганизмам относятся:

– бифидобактерии (*B. bifidum*, *B. adolescentis*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. thermophilus*);

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Сафронова Адиля Ильгизовна – к.м.н., ст. научн. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи  
Конь Игорь Яковлевич – д.м.н., проф., гл. научн. сотр. Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи  
Абрамова Татьяна Владимировна – к.м.н., научн. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи  
109240 Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

– лактобактерии (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. reuteri*, *L. plantarum* и др.);

– грамположительные кокки (*Str. thermophilus*, *Staph. diaacetylactis*, *Enterococcus faecium*).

Первым и наиболее известным эффектом действия пробиотиков является нормализация состояния кишечной микрофлоры, которая характеризуется стимуляцией роста «полезных» микроорганизмов – бифидо- и лактобактерий и угнетением роста условно-патогенной флоры. В основе этого эффекта пробиотиков лежат различные механизмы, среди которых, прежде всего, следует выделить их способность к конкуренции с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами за места связывания с рецепторами энтероцитов. Показана также способность пробиотических культур к выделению ряда специфических антимикробных веществ (бактериоцинов).

Другим важным свойством пробиотиков является благоприятное действие на состояние кишечного эпителия путем стимуляции образования защитного слоя муцинов (в частности, за счет индукции экспрессии гена образования муцина кишечника) [5], а также путем восстановления нарушенной проницаемости эпителия [3, 6].

Следует особо подчеркнуть способность пробиотиков к модуляции иммунного ответа. В основе этих эффектов лежит, очевидно, влияние пробиотиков на продукцию цитокинов, фагоцитарную активность, продукцию антител и естественных киллеров. Следует, однако, отметить, что как конкретные механизмы иммуномодулирующего действия пробиотиков, так и их конечные эффекты на организм чрезвычайно вариабельны в зависимости от конкретных линий пробиотических бактерий [7, 8].

В многочисленных исследованиях показано благоприятное влияние пробиотиков на регуляцию моторики кишечника, причем проявляющееся в случае как ее замедления (запоры), так и усиления (диарея). Описана также способность пробиотиков улучшать всасывание лактозы, кальция (и тем самым повышать плотность костей), оказывать гипохолестеринемическое действие [2, 6, 8].

Наконец, чрезвычайно интересными представляются данные о том, что пробиотики могут снижать риск мутагенеза и канцерогенеза путем угнетения активности ряда ферментов кишечных микроорганизмов, участвующих в продукции канцерогенов [3, 6].

Оценка клинической эффективности пробиотических культур показала, что к достоверным клиническим эффектам, выявленным при их назначении в виде бактериальных препаратов, относится способность предотвращать или уменьшать степень тяжести диареи, положительный эффект у больных с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), синдромом раздраженной кишки. Менее очевидны данные

о лечебном действии пробиотиков при сердечно-сосудистых заболеваниях, болезнях мочеполовой системы и их профилактическом действии в отношении некоторых форм злокачественных новообразований [2, 7–10]. Значительное внимание уделяется способности пробиотиков давать положительные эффекты в профилактике и лечении атопического дерматита у детей [11–13].

Успешное применение пробиотических культур в профилактике и лечении ряда заболеваний в сочетании с отечественными традициями широкого использования в питании детей кисломолочных продуктов простимулировало разработку и организацию промышленного выпуска широкого спектра пробиотических продуктов. Под этим термином понимают продукты, содержащие живые микробные культуры с доказанными пробиотическими свойствами. Пробиотические продукты могут выпускаться на основе ферментированного молока, на кисломолочной основе, на основе пресного молока, на основе продуктов прикорма.

В частности, разработана серия продуктов, содержащих пробиотический штамм бифидобактерий – *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* ВВ-12. К числу таких продуктов принадлежат инстантные адаптированные стартовые молочные смеси (пресные и кисломолочные); последующие формулы (пресные и кисломолочные), а также формулы для питания детей от 0 до 12 мес жизни. В последние годы отечественный производитель продуктов детского питания АО «ПРОГРЕСС» (Россия) разработал и выпускает две группы пробиотических продуктов, обогащенных *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* ВВ-12: питьевые йогурты (для детей старше 8 мес) и биотворожки (для детей старше 6 мес) под торговой маркой «ФрутоНяня», а также биолакт, обогащенный ацидофильной палочкой (для детей старше 8 мес). Питьевой йогурт «ФрутоНяня» содержит в своем составе молоко цельное и молоко сухое обезжиренное, фруктовые наполнители (сахар, вода, пюре фруктовое, загуститель – крахмал кукурузный, сок лимонный концентрированный, ароматизатор натуральный, сок фруктовый или овощной концентрированный), пребиотики – инулин, закваску молочнокислых культур (*L. bulgaricus* и *S. thermophilus*). В состав биотворожков «ФрутоНяня» входят нормализованное молоко, закваска молочнокислых культур и пробиотическая культура *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* ВВ-12. Биолакт «ФрутоНяня» содержит в своем составе нормализованное молоко, сахар, закваску термофильных стрептококков и ацидофильных молочнокислых палочек, пребиотик – инулин. Большое значение в обеспечении полезных свойств продукта имеет включение в его состав пробиотической культуры *Lactobacillus acidophilus*, содержание которой в продукте составляет не менее  $1 \cdot 10^7$  КОЕ/л.

## Кисломолочные напитки

Важное место в структуре питания детей раннего возраста занимают кисломолочные продукты. Под кисломолочными продуктами понимают молочные продукты или молочные составные продукты, произведенные способом, приводящим к снижению показателя активной кислотности (рН), повышению показателя кислотности и коагуляции молочного белка, сквашивания молока и/или молочных продуктов, и/или их смесей с немолочными компонентами, которые вводятся не в целях замены составных частей молока до или после сквашивания, или без добавления указанных компонентов с использованием заквасочных микроорганизмов и содержат живые заквасочные микроорганизмы [14]. Кисломолочные продукты характеризуются высокой пищевой ценностью, являясь важными источниками белка с высокой биологической ценностью, витамина В<sub>2</sub>, кальция. Высокая пищевая ценность и способность подавлять рост патогенной микрофлоры кишечника служат основанием для обязательного включения кисломолочных продуктов в питание детей всех возрастов.

Наиболее обширной и разнообразной является группа жидких кисломолочных продуктов (кисломолочных напитков), в которую входят кефир, ряженка, простокваша, йогурты, биолакт. Для приготовления этих продуктов используется коровье молоко, а для приготовления кумыса — кобылье. Кисломолочные напитки отличаются по использованным заквасочным культурам и, как следствие, по органолептическим свойствам и некоторым характеристикам пищевой ценности продуктов.

Рассмотрение кисломолочных напитков можно проводить в двух направлениях:

- сравнительный анализ различных видов кисломолочных напитков;
- сопоставление кисломолочных напитков с пробиотическими продуктами питания.

При сравнении различных видов кисломолочных напитков для детского питания следует, прежде всего, иметь в виду их деление на адаптированные и неадаптированные продукты. Адаптированные кисломолочные напитки характеризуются более низким уровнем белка, минеральных веществ (в том числе кальция, натрия, калия), но более высоким содержанием углеводов, чем неадаптированные, что сближает их состав с составом женского молока. Адаптированные кисломолочные напитки, как и их пресные аналоги, приближены к составу женского молока по жирнокислотному, витаминному и микроэлементному составам. Чрезвычайно важным отличием адаптированных кисломолочных напитков от неадаптированных является их невысокая кислотность (50–70°Т против 60–100°Т в случае неадаптированных смесей). Адаптированные кисломолочные напитки включают специализированные адаптированные продукты

питания для детей первых недель жизни. К многочисленной группе неадаптированных кисломолочных напитков относятся кефир, биокефир, бификефир, бифидокефир, ряженка, простокваша, йогурты и др.

Кисломолочные напитки характеризуются высокой пищевой ценностью и значительной физиологической активностью. В связи с этим вполне обоснованным является их широкое применение в питании здоровых детей раннего возраста, а также в лечебном питании детей при заболеваниях кишечника, пищевой аллергии, лактазной недостаточности и др. Однако при этом необходим строго дифференцированный подход к назначению кисломолочных напитков детям раннего возраста: детям первых месяцев жизни показано назначение в качестве заменителей женского молока только адаптированных кисломолочных смесей. При этом они должны составлять не более 50% от рекомендуемого ребенку общего объема «молочной части рациона». Большие количества кисломолочных напитков могут вызвать у младенцев нарушения кислотно-щелочного баланса и функций желудочно-кишечного тракта, в том числе усиление срыгиваний. Эти нарушения особенно легко могут возникать у детей первых недель жизни, в связи с чем даже адаптированные кисломолочные смеси следует вводить в рацион с 3–4 нед жизни, а в более раннем возрасте — только по индивидуальным показаниям и в ограниченном количестве.

Следует особо подчеркнуть, что введение в рацион детей первого полугодия жизни неадаптированных кисломолочных смесей может вызвать нарушения в азотистом метаболизме, кислотно-щелочном равновесии и является фактором риска возникновения заболеваний почек и желудочно-кишечного тракта. В связи с этим неадаптированные кисломолочные смеси (основным представителем которых является детский кефир) можно вводить в питание детей не ранее 8 мес жизни. Более раннее (с 6 мес жизни) введение детского кефира возможно лишь по индивидуальным показаниям (например, при необходимости коррекции двигательной функции кишечника или кишечного микробиоценоза). Полученные нами данные о способности кефира вызывать у детей 6 мес жизни диапедезные кровотечения в слизистой тонкой кишки, говорят в пользу этой рекомендации [15, 16].

Необходимо подчеркнуть, что возможное негативное действие кефира на здоровье детей первого года жизни определяют его использование у детей второго полугодия жизни только в качестве продукта прикорма, но никак не заменителя женского молока. Альтернативой же заменителям женского молока у детей второго полугодия жизни могут служить последующие кисломолочные смеси, характеризующиеся более низким содержанием белка, кальция, натрия и других минеральных веществ, но более оптимальным углеводным, жирнокислотным, витаминным составом и уров-

нем железа, чем кефир. Приведенные рекомендации о применении кефира в питании детей второго полугодия жизни, безусловно (и в еще большей мере), относятся к другим кисломолочным напиткам, не являющимся столь традиционными в питании детей первого года жизни, как кефир.

Одним из важных представителей кисломолочных напитков являются йогурты. Согласно ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции», йогуртом называется кисломолочный продукт с повышенным содержанием сухих обезжиренных веществ молока, произведенный с использованием заквасочных микроорганизмов (термофильных молочнокислых стрептококков и болгарской молочнокислой палочки) [14]. Продукт, который после процесса сквашивания подвергается термической обработке, не может называться йогуртом, так как в нем отсутствует живая йогуртная культура. Такие продукты называют йогуртерами, фругуртерами, йогуртными продуктами и др.

Йогурты, как и другие кисломолочные напитки, обладают высокой пищевой ценностью. Они служат важным источником молочного белка, кальция, витамина В<sub>2</sub>. При этом, хотя в термически обработанных йогуртах отсутствуют живые микробные культуры, их ценность как источников указанных нутриентов в питании детей сходна с ценностью йогуртов, не подвергнутых термической обработке.

Механизм действия кисломолочных напитков в значительной мере сходен с механизмом действия пробиотических продуктов и включает:

1. Благоприятное влияние на кишечный микробиоценоз – кисломолочные напитки (по конкурентному механизму) подавляют рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в толстой кишке [7]. Этот эффект кисломолочных напитков в сочетании с их способностью стимулировать иммунный ответ младенцев, а также с бактерицидным действием молочной кислоты, поступающей в составе кисломолочных напитков, лежит в основе хорошо известного и широко используемого в России защитного эффекта кисломолочных смесей в отношении кишечных инфекций [17, 18]. Причем в случае пробиотических продуктов на кисломолочной основе имеет место комбинированное действие пробиотических микроорганизмов и молочной кислоты. Предполагают, что определенный вклад в антиинфекционное действие кисломолочных напитков вносит их способность продуцировать особые антибиотики, в частности, низин (ацидофильные смеси), болгарикан (йогурты) и др. Что касается стимулирующего влияния кисломолочных напитков на иммунный ответ, то он хорошо изучен в отношении йогуртов и пробиотических продуктов [7, 8], но недостаточно исследован в случае классических кисломолочных напитков, в частности кефира.

2. Наряду с антиинфекционным эффектом кисломолочные напитки, благоприятно воздействуют на моторику кишечника, что используют для нормализации его функции.

3. Несомненным преимуществом кисломолочных напитков перед их пресными аналогами является более высокая усвояемость молочного белка и несколько сниженный уровень лактозы, связанный с ее частичным расщеплением под влиянием соответствующих ферментов молочнокислых микроорганизмов в процессе брожения.

Таким образом, сравнительная характеристика пробиотических продуктов и кисломолочных напитков указывает на значительное сходство их биологических свойств. Вместе с тем эти две группы продуктов не являются тождественными. В частности, не все кисломолочные продукты можно отнести к числу пробиотических. Кефир, ряженка, а по мнению ряда авторов, и йогурты относятся к кисломолочным напиткам, но не к пробиотическим продуктам. С другой стороны, хотя многие пробиотические продукты являются в то же время кисломолочными, существуют и пресные аналоги, например молоко, обогащенное бифидо- и(или) лактобактериями. В связи с этим важно подчеркнуть, что, исходя из состава йогуртов, различных видов биокефира и некоторых других видов кисломолочных напитков, можно полагать наличие у них пробиотических свойств. Однако твердая доказательная база их пробиотического действия требует дальнейшего изучения. В частности, данные о способности к колонизации кишечника, устойчивости к действию пищеварительных соков и сохранению жизнедеятельности в желудочно-кишечном тракте микроорганизмов, входящих в состав кисломолочных напитков, в большинстве случаев недостаточны. Вместе с тем важно подчеркнуть, что, несмотря на значительное сходство механизмов действия пробиотических продуктов и кисломолочных напитков, их высокой пищевой ценности и органолептических свойств, конечный клинический эффект может существенно различаться.

Подтверждением данного положения могут служить, в частности, наши исследования, проведенные в 2001 г. и выявившие значительные различия в эффектах четырех видов кисломолочных напитков (кефир, ряженка, биокефир и бифидок) на кишечную микрофлору у детей раннего возраста [19].

Это положение нашло свое подтверждение в наших совместных с А.В. Гореловым, А.В. Буркиным, Д.В. Усенко и др. исследованиях сравнительной клинической эффективности кисломолочных напитков и пробиотических продуктов у детей 3–14 лет с острыми кишечными инфекциями. Выявлено, что традиционная тактика применения кисломолочных продуктов (кефир, йогурт) в остром периоде кишечных инфекций

у детей препятствует усугублению микробиологических нарушений, однако не влияет на динамику клинических проявлений заболевания, тогда как применение моно- и полиштамменных пробиотических продуктов (бифидок, бифилайф) с первых дней кишечной инфекции у детей 3–14 лет повышает клиническую эффективность лечения,

снижая продолжительность основных симптомов заболевания [20, 21].

Эти результаты в сочетании с данными литературы указывают на необходимость персонализации рекомендаций по использованию кисломолочных напитков и пробиотических продуктов в питании детей [22, 23].

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Lilly D.M., Stillwell R.H. Probiotics: Growth promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965; (147): 747–748.
2. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989; (66): 365–378.
3. Guarner F., Schaafsma G.J. Probiotics. *Int J food Microbiol* 1998; (39): 237–238.
4. Salminen S., Benno Y., de Vos W. Probiotics: how should they be defined? *Trend Food Sci Technol* 1999; (10): 107–110.
5. Chien-Chang C., Walker A. Probiotics and prebiotics: role in clinical disease states. *Advances in Pediatrics* 2005; (52): 77–113.
6. Ishibashi N., Yamazaki S. Probiotics and safety. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: (2): 465S–470S.
7. Isolauri E. Immune effects of probiotics in probiotics, other nutritional factors, and intestinal microflora. *Nestle Nutrition Workshop Series* 1999; (42): 229–241.
8. De Simone C. The role of probiotics in modulation of the immune system in man and animals. *Int J Immunother* 1993; (9): 23–28.
9. Picard C., Robinson T., Neant F. et al. Review article: bifidobacteria as probiotic agents – physiological effects and clinical benefits. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; (22): 495–512.
10. Report of the joint FAO/WHO Expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria, 1-4 Oct. 2001; [http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf).
11. Isolauri E., Arvola T., Sütas Y., Moilanen E., Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: (11): 1604–1610.
12. Rather I.A., Bajpai V.K., Kumar S., Lim J., Paek W.K., Park Y.H. Probiotics and Atopic Dermatitis: An Overview. *Front Microbiol* 2016; 7: 507. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00507.
13. Kalliomäki M., Salminen S., Arvilommi H., Kero P., Koskinen P., Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: (9262): 1076–1079.
14. Технический регламент Таможенного Союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013). М 2013; 190. [Technical regulations of the Customs Union “On safety of milk and dairy products” (TR TS 033/2013). Moscow 2013; 190. (in Russ)]
15. Детское питание. Руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М: Медицинское информационное агентство 2013; 743. [Food nutrition. Handbook for doctors. V.A. Tutel'jan, I.Ja. Kon (eds). Moscow: Meditsinskoe informacionnoe agentstvo 2013; 743. (in Russ)]
16. Конь И.Я., Сафронова А.И., Воробьева Л.Ш. Оценка влияния кефира и «последующей» молочной смеси на развитие диapedезных кровотечений у детей второго полугодия жизни. *Педиатрия* 2002; (3): 55–59. [Kon' I.Ja., Safronova A.I., Vorob'eva L.Sh. Evaluation of the kefir and “follow-up” formula effect on intestinal blood loss in late infancy. *Pediatriya* 2002; (3): 55–59. (in Russ)]
17. Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: Suppl: S149–153.
18. Hatakakka K., Savilahti E., Pönkä A., Meurman J.H., Pousa T., Näse L. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centers: double blind, randomized trial. *Br Med J* 2001; (322): 1–5.
19. Сафронова А.И., Сорвачева Т.Н., Куркова В.И., Тоболева М.А., Кузнецова Г.Г., Ефимов Б.А. и др. Сравнительная оценка влияния различных кисломолочных продуктов на кишечную микрофлору у детей раннего возраста: неоднозначность эффектов. *Вопросы питания* 2001; (1): 15–20. [Safronova A.I., Sorvacheva T.N., Kurkova V.I., Tobileva M.A., Kuznetsova G.G., Efimov B.A. et al. Comparative evaluation of the effect of different dairy products on intestinal microflora in infants: ambiguity of effects. *Voprosy pitaniya* 2001; (1): 15–20. (in Russ)]
20. Усенко Д.В., Буркин А.В., Елезова Л.И., Горелов А.В., Бочков И.А., Карасева Е.А. и др. Оценка нового подхода к диетической коррекции при ОКИ у детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2005; (5): 41–43. [Usenko D.V., Burkin A.V., Elezova L.I., Gorelov A.V., Bochkov I.A., Karaseva E.A. et al. Evaluation of a new approach to dietary correction on acute intestinal infections in children. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni* 2005; (5): 41–43. (in Russ)]
21. Горелов А.В., Усенко Д.В., Елезова Л.И., Шевелева С.А., Буркин А.В., Кузнецова Г.Г. и др. Использование пробиотических продуктов в лечении кишечных инфекций у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2005; 4: (2): 47–52. [Gorelov A.V., Usenko D.V., Elezova L.I., Shevel'eva S.A., Burkin A.V., Kuznetsova G.G. et al. The use of probiotic products on intestinal infections in children. *Current pediatrics* 2005; 4: (2): 47–52. (in Russ)]
22. Islam S.U. Clinical Uses of Probiotics. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: (5): e2658. DOI: 10.1097/MD.0000000000002658.
23. Shi L.H., Balakrishnan K., Thiagarajah K., Mohd Ismail N.I., Yin O.S. Beneficial Properties of Probiotics. *Trop Life Sci Res* 2016; 27: (2): 73–90. DOI: 10.21315/tlsr2016.27.2.6.

Поступила 16.11.16

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить

Received on 2016.11.16

The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported

## Оценка обеспеченности витаминами детей дошкольного возраста

О.А. Вржесинская<sup>1</sup>, В.М. Коденцова<sup>1</sup>, М.В. Старовойтов<sup>1</sup>, А.И. Сафронова<sup>1</sup>, Т.В. Абрамова<sup>1</sup>, М.А. Тоболева<sup>1</sup>, И.В. Алешина<sup>1</sup>, Л.В. Левчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

## Assessment of vitamin supply in preschoolers

O.A. Vrzhesinskaya<sup>1</sup>, V.M. Kodentsova<sup>1</sup>, M.V. Starovoytov<sup>1</sup>, A.I. Safronova<sup>1</sup>, T.V. Abramova<sup>1</sup>, M.A. Toboleva<sup>1</sup>, I.V. Aleshina<sup>1</sup>, L.V. Levchuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Centre of Nutrition, Food Biotechnology and Safety, Moscow;

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

**Цель:** оценка витаминного статуса детей дошкольного возраста по результатам часовой экскреции витаминов с мочой и данным фактического питания.

**Материал и методы.** Зимой 2016 г. проведено обследование 33 детей (19 мальчиков и 14 девочек) в возрасте от 2 до 7 лет, посещающих дошкольное образовательное учреждение г. Екатеринбурга. Количество потребляемых основных пищевых веществ рассчитывали по данным фактического питания в течение 5 дней. Оценка витаминного статуса проведена по экскреции тиамина, рибофлавина и 4-пиридоксидовой кислоты с утренней порцией мочи, собранной натощак.

**Результаты.** По результатам определения экскреции с мочой недостаток витамина В<sub>2</sub> был обнаружен у 24,2% обследованных детей, витамина В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> – достоверно чаще (у 66,7–69,7%). По данным фактического питания у 27,3–30,3% детей было снижено относительно норм потребление витаминов В<sub>2</sub>, А и С, у 54,5% – ниацина, у 69,7% – витамина В<sub>1</sub>. Доля совпавших данных, полученных двумя методами оценки витаминного статуса, составила 63,6% для витамина В<sub>1</sub> и 69,7% для витамина В<sub>2</sub>. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о взаимозаменяемости обоих способов оценки обеспеченности витаминами В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> и необходимости дополнительного приема витаминов детьми.

**Ключевые слова:** дети, дошкольный возраст, витамины группы В, тиамин, рибофлавин, 4-пиридоксидовая кислота, экскреция с мочой, недостаточность витаминов, фактическое питание.

**Для цитирования:** Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Старовойтов М.В., Сафронова А.И., Абрамова Т.В., Тоболева М.А., Алешина И.В., Левчук Л.В. Оценка обеспеченности витаминами детей дошкольного возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 114–120. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-114-120

**Objective:** to assess the vitamin status of preschoolers according to the results of one-hour urinary vitamin excretion and the data of actual nutrition.

**Subjects and methods.** A survey was conducted in winter 2016, covering 33 children (19 boys and 14 girls) aged from 2 to 7 years who went to a Yekaterinburg preschool educational institution. The amount of essential nutrients was calculated according to the data of actual nutrition during 5 days. The vitamin status was evaluated from the urinary excretion of thiamine, riboflavin, and 4-pyridoxyl acid, by testing a morning fasting urine portion.

**Results.** Determination of urinary excretion revealed deficiency of vitamin В<sub>2</sub> in 24.2% of the examinees, and that of vitamins В<sub>1</sub> and В<sub>6</sub> in significantly more children (in 66.7–69.7%). According to the actual nutrition data, inadequate intakes of vitamins В<sub>2</sub>, А, and С were detected in 27.3–30.3% of the examinees, those of niacin and vitamin В<sub>1</sub> in 54.5 and 69.7%, respectively. The proportion of the coincidental data obtained by two methods for assessing the vitamin status was 63.6% for vitamin В<sub>1</sub> and 69.7% for vitamin В<sub>2</sub>.

**Conclusion.** The findings suggest that the two methods to assess the supply of vitamins В<sub>1</sub> and В<sub>2</sub> are interchangeable and the children need additional vitamin intakes.

**Key words:** children, preschool age, B-group vitamins, thiamin, riboflavin, 4-pyridoxyl acid, urinary excretion, vitamin deficiencies, actual nutrition.

**For citation:** Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Starovoytov M.V., Safronova A.I., Abramova T.V., Toboleva M.A., Aleshina I.V., Levchuk L.V. Assessment of vitamin supply in preschoolers. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62: (1): 114–120 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-114-120

© Коллектив авторов, 2017

**Адрес для корреспонденции:** Вржесинская Оксана Александровна – к.б.н., вед. научн. сотр. лаборатории витаминов и минеральных веществ ФИЦ питания и биотехнологии

Коденцова Вера Митрофановна – д.б.н., проф., зав. лабораторией витаминов и минеральных веществ ФИЦ питания и биотехнологии

Старовойтов Михаил Владимирович – научн. сотр. лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний ФИЦ питания и биотехнологии

Сафронова Адиля Ильгизовна – к.м.н., ст. научн. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии ФИЦ питания и биотехнологии

Абрамова Татьяна Владимировна – к.м.н., ст. научн. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии ФИЦ питания и биотехнологии

Тоболева Марина Александровна – мл. научн. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии ФИЦ питания и биотехнологии

Алешина Ирина Владимировна – мл. научн. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии ФИЦ питания и биотехнологии

109240 Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

Левчук Лариса Васильевна – к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней Уральского государственного медицинского университета

620219 Екатеринбург, ул. Репина, д.3

Для оценки обеспеченности организма витаминами используют различные способы. Расчетные методы потребления пищевых продуктов и пищевых веществ не учитывают степень усвояемости (т.е. биодоступность) конкретного витамина и размер фактически съеденной детьми порции того или иного блюда. Тогда как усвояемость витаминов группы В из разных продуктов может колебаться в значительных пределах. Оценка витаминного статуса детей по содержанию витаминов и их метаболитов в крови или моче дает более объективную информацию по сравнению с результатами оценки по фактическому питанию, полученными анкетно-опросными методами [1]. Однако данные об обеспеченности здоровых детей витаминами, полученные биохимическими методами, тем более по содержанию в крови, крайне немногочисленны [1–10]. Определение экскреции водорастворимых витаминов с мочой является признанным неинвазивным методом, а низкое содержание витаминов в моче служит ранним диагностическим маркером их недостаточности [11, 12], так как почечная экскреция витаминов уменьшается раньше, чем происходит снижение их уровня в крови [13]. Кроме того, для оценки обеспеченности витаминами (особенно здоровых детей) использование неинвазивных методов является предпочтительным.

Цель исследования – оценка витаминного статуса детей, посещающих детское дошкольное учреждение, по потреблению витаминов на основе данных по фактическому питанию и экскреции с мочой метаболитов витаминов группы В.

## Материал и методы

Обследование детей, посещавших МДОУ детский сад №339 комбинированного вида «Надежда» г. Екатеринбург, было проведено в зимний период 2016 г. после подписания родителями детей информированного согласия. Протокол поперечного (одномоментного) исследования одобрен комитетом по этике Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи (ФИЦ питания и биотехнологии).

Под наблюдением находились 33 ребенка (19 мальчиков и 14 девочек) в возрасте от 2 до 7 лет (средний возраст  $4,8 \pm 1,7$  года). Физическое развитие большинства детей соответствовало возрастным нормативам. Средние показатели массы и длины тела составили соответственно  $20,2 \pm 4,4$  кг и  $111,3 \pm 9,6$  см, индекс массы тела (ИМТ) –  $16,2 \pm 1,9$ . Пять (15,2%\*) детей имели ИМТ выше  $+2SD$ , а один (3,0%) ребенок имел ИМТ ниже  $-2SD$ , большинство (81,8%) обследованных детей находились в группе с ИМТ от  $-2$  до  $+2SD$ .

Обеспеченность организма витаминами оценивали по экскреции витаминов или их метаболитов с утренней порцией мочи, собранной за 40–150 мин

натощак. Рибофлавин определяли спектрофлуориметрически титрованием рибофлавинсвязывающим апобелком [14]; 4-пиридоксильную кислоту и тиамин – флуоресцентными методами [15, 16]. В качестве критериев обеспеченности витаминами использовали величины, обоснованные в предыдущих исследованиях [8, 16, 17]. Детей с показателями, не достигающими нижней границы нормы (для детей старше 5 лет: тиамин – 10 мкг/ч, рибофлавин – 9 мкг/ч, 4-пиридоксильная кислота – 60 мкг/ч; для детей 2–5 лет: тиамин – 7 мкг/ч, рибофлавин – 6 мкг/ч, 4-пиридоксильная кислота – 40 мкг/ч), считали недостаточно обеспеченными витамином.

Одновременно изучали фактическое питание детей согласно методическим рекомендациям по оценке количества потребляемой пищи методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания в соответствии с п.3.7 «Особенности опроса о потреблении пищи у детей» [18]. Перед проведением исследования родителей обучали правилам заполнения формы записи 24-часового воспроизведения питания (пищевые дневники). Указанные формы родители детей заполняли на протяжении 5 сут. Из пяти дней три дня дети посещали детский сад и родители в дневниках записывали меню детского сада в данный день (информация предоставлялась воспитателем) и пищевые продукты, которые дети получали вне детского сада. В выходные дни (два дня) родители записывали рацион ребенка, при этом учитывали все продукты, которые получал ребенок в эти дни. Расчет химического состава рационов питания проводили с использованием базы данных «Химический состав российских продуктов питания» И.М. Скурихина и В.А. Тутельяна [19]. Данные о фактическом питании каждого ребенка за 5 дней усредняли.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программы Microsoft Excel, SPSS Statistics для Windows (версия 20.0). Для характеристики вариационного ряда рассчитывали среднее арифметическое ( $M$ ), медиану ( $Me$ ), среднее квадратическое отклонение и стандартную ошибку среднего ( $m$ ). Рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена ( $\rho$ ). Достоверность различий между процентными долями оценивали по критерию Фишера. Различия между анализируемыми показателями считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Организация питания детей в детском саду осуществляется в соответствии с меню, разработанным на основании наборов пищевых продуктов для организации питания детей 3–7 лет в организованных коллективах в соответствии с действующими СанПиН 2.4.1.3049-13 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию и организации режима работы дошкольных образовательных организаций». В будние дни в вечернее время дети дополнительно получали

\* Здесь и далее процент вычислен условно, так как количество обследованных меньше 100.

отдельные пищевые продукты или готовые блюда в домашних условиях, в выходные дни (2 из 5 анализированных) дети питались дома.

### Характеристика питания детей

Данные по фактическому питанию представлены в табл. 1. Как видно, в среднем содержание основных пищевых веществ в рационе детей было близко к рекомендуемым возрастным нормам [20]. Для питания всех обследованных детей было характерно избыточное потребление моно- и дисахаридов и натрия. У 27,3% детей поступление жиров с рационом превышало рекомендуемую норму. Это отражает, как было установлено ранее частотным методом [21], частое потребление продуктов животного происхождения, содержащих до 30% насыщенных жирных кислот, кондитерских изделий и сахара.

Содержание в рационе кальция у 69,7% детей не покрывало физиологическую потребность. Поступление остальных минеральных веществ в среднем соответствовало нормам, хотя потребление железа не достигало рекомендуемого уровня у 30,3% детей, магния — у 15,2%. У 27,3–30,3% обследованных детей было

снижено относительно норм потребление витаминов В<sub>2</sub>, А и С, у 54,5% — ниацина, у 69,7% — витамина В<sub>1</sub>.

На основании расчета коэффициентов корреляции была выявлена высокая степень взаимосвязи ( $0,7 > \rho < 0,9$ ) между потреблением витамина В<sub>1</sub> и потреблением белка, жира, крахмала, калия, натрия, магния, фосфора, железа, витамина В<sub>2</sub>, ниацина, а также между потреблением витамина В<sub>2</sub> и потреблением белка, кальция, фосфора. В последнем случае это может отражать тот факт, что указанные нутриенты поступают из молочных продуктов, являющихся значимым источником в питании именно этих нутриентов.

### Обеспеченность организма детей витаминами группы В

Результаты оценки витаминного статуса детей по экскреции витаминов группы В или их метаболитов представлены в табл. 2. Сниженная относительно нормы экскреция рибофлавина с мочой, что свидетельствует о недостаточности витамина В<sub>2</sub>, выявлялась у 1/4 обследованных детей. Недостаток других витаминов группы В обнаруживался достоверно ( $p \leq 0,05$ ) чаще: пониженная экскреция тиамина

Таблица 1. Пищевая и энергетическая ценность рациона детей

Нутриент	Норма физиологической потребности [20]	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>Me</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
Белок, г	68	59,4	2,3	60,2	31,6	79,1
Жир, г	68	60,0	2,4	59,4	34,3	86,9
Углеводы, г	272	242,3	10,4	238,2	135,3	363,2
моно- и дисахара, г	Не более 50	126,3	5,7	122,4	54,1	205,3
крахмал, г	—	116,9	5,8	112,8	64,8	197,9
клетчатка, г	—	4,5	0,3	4,5	1,3	8,1
<b>Минеральные вещества</b>						
Натрий, мг	700	2600	127	2407	1413	3803
Калий, мг	600	2344	100	2198	1002	3758
Кальций, мг	900	800	39	796	192	1147
Магний, мг	200,0	250,0	14,3	247,2	102,0	533,6
Фосфор, мг	800	1052	42	1114	428	1454
Железо, мг	10	11,8	0,6	11,7	5,9	18,1
<b>Витамины</b>						
Витамин А, мкг РЭ	500	652	65	596	124	1922
ретинол, мг	—	0,30	0,05	0,23	0,07	1,5
каротин, мг	—	2,2	0,2	2,3	0,3	6,8
Витамин В <sub>1</sub> , мг	0,9	0,77	0,03	0,78	0,43	1,20
Витамин В <sub>2</sub> , мг	1,0	1,15	0,05	1,13	0,69	1,72
Ниацин, мг	11	9,8	0,4	9,7	5,3	14,7
Витамин С, мг	50	58,8	6,3	49,2	10,0	164,0
Энергетическая ценность, ккал	1970	1746	67	1672	1000	2346

Примечание. РЭ — ретиноловый эквивалент.

и 4-пиридоксидовой кислоты (конечного метаболита витамина В<sub>6</sub>) наблюдалась у 65–70% детей. Обнаружена умеренная корреляция ( $0,3 > r < 0,5$ ) между экскрецией рибофлавина с мочой и потреблением витамина В<sub>2</sub>, жира, кальция, витамина В<sub>1</sub>. Это косвенно может свидетельствовать о том, что данные нутриенты поступают из молочных продуктов или продуктов, потребляемых одновременно с молоком (сухие завтраки на основе зерновых, какао-напитки).

#### Сопоставление результатов оценки обеспеченности организма детей витаминами В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub>

Для оценки тождественности результатов исследования витаминного статуса были построены зависимости по индивидуальным показателям каждого ребенка между содержанием витамина В<sub>1</sub> или В<sub>2</sub> в рационе и их экскрецией с мочой (рис. 1 и 2). После нанесения нормы физиологической потребности (вертикальная линия) и возрастных норм экскреции образовались квадранты. В нижний левый квадрант попали показатели детей, недостаточно обеспеченных конкретным витамином, т.е. одновременно имеющих недостаточное потребление и сниженное относительно нормы выведение витамина с мочой. В верхний правый квадрант попали показатели детей, обеспеченных витамином по обоим параметрам, в остальных двух квадрантах – несовпадающие результаты. Таким образом, рис. 1 и 2 являются иллюстрацией четырехпольной таблицы, позволяющей оценить степень совпадения результатов оценки витаминного статуса двумя способами.

В случае витамина В<sub>1</sub> доля совпавших данных, полученных двумя методами, составила 63,6%, витамина В<sub>2</sub> – 69,7%. Аналогичные результаты были получены при обследовании детей со сниженной

минеральной плотностью костной ткани и взрослых пациентов с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями [22, 23].

Статистические характеристики, отражающие взаимозаменяемость используемых для оценки витаминной обеспеченности методов, представлены в табл. 3. Специфичность и чувствительность отражают соотношения правильно поставленного диагноза у пациента. Как следует из табл. 3, для оценки обеспеченности организма витамином В<sub>1</sub> характерна высокая чувствительность выявления дефицита по экскреции с мочой, а для витамина В<sub>2</sub> – высокая специфичность, т.е. малое количество ложно поставленного диагноза недостаточности при нормальном потреблении этого витамина с рационом. Степень сопряженности пар показателей, оцененная с помощью коэффициента асимметрии, показала (см. табл. 3), что в случае витамина В<sub>2</sub> оба способа дают достаточно высокую прогностическую ценность для выявления недостаточной обеспеченности этим витамином. Расчет вероятности наличия недостаточности витамина, существенно отличающейся от 1,0, также подтверждает высокую клиническую значимость обоих способов оценки витаминной обеспеченности.

#### Заключение

В ходе параллельно проведенной оценки обеспеченности витаминами детей дошкольного возраста, посещающих детский сад, по расчетным данным о фактическом потреблении и экскреции витаминов группы В с мочой было установлено достаточно хорошее совпадение результатов. Доля совпавших данных, полученных двумя методами оценки витаминного статуса, приближалась к 70%.

Таблица 2. Экскреция с мочой метаболитов витаминов группы В (в мкг/ч)

Показатель	Витамины и метаболиты		
	тиамин	рибофлавин	4-пиридоксидовая кислота
$M \pm m$	9,0 ± 1,3	21,9 ± 3,4	30,0 ± 4,4
Пределы колебаний	0,8–27,8	1,6–73,3	0,2–83,5
Me	6,1	20,0	22,3
Относительное количество детей со сниженной экскрецией, %	66,7	24,2*	69,7

Примечание. \* - Статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) от частоты обнаружения недостатка витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub>.

Таблица 3. Статистические характеристики взаимозаменяемости исследованных показателей

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Доля правильных прогнозов, %	Коэффициент асимметрии (odds ratio)	Диагностическая значимость		Вероятность	
					наличия недостаточности	отсутствия недостаточности	наличия недостаточности	отсутствия недостаточности
Витамин В <sub>1</sub>	0,78	0,30	63,6	0,13	0,72	0,38	1,11	0,73
Витамин В <sub>2</sub>	0,43	0,77	69,7	2,5	0,33	0,83	1,87	0,74

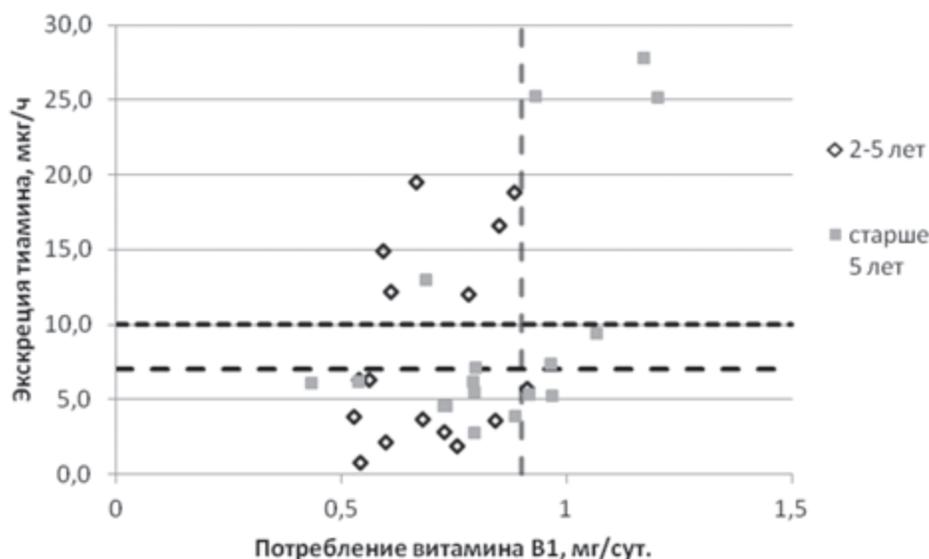


Рис. 1. Взаимосвязь между потреблением витамина В<sub>1</sub> и часовой экскрецией тиамина с мочой. Здесь и на рис.2 пунктирная вертикальная линия – норма физиологической потребности для детей; горизонтальные пунктирные линии – нижние возрастные границы часовой экскреции с мочой при нормальной обеспеченности витамином организма детей 2–5 лет и старше 5 лет. (Составлен авторами.)

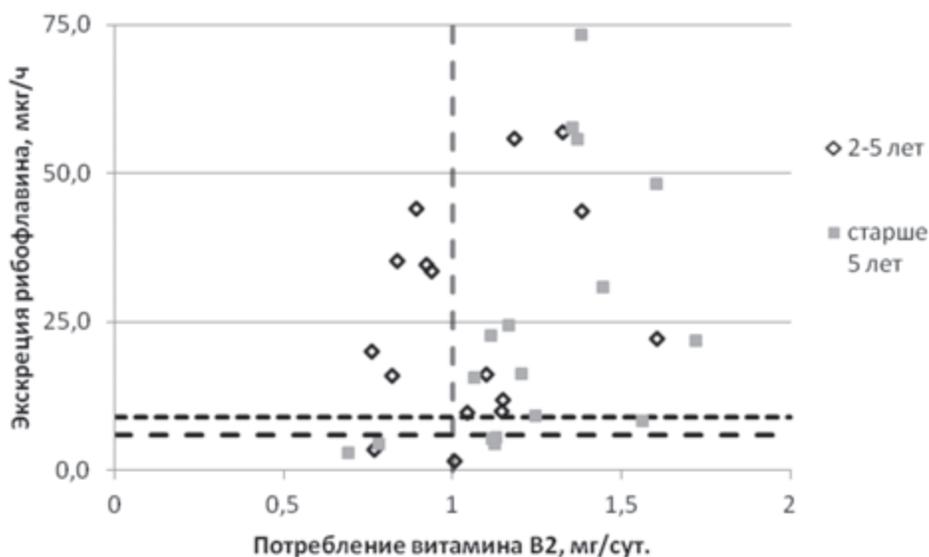


Рис. 2. Взаимосвязь между потреблением витамина В<sub>2</sub> и часовой экскрецией рибофлавина с мочой. (Составлен авторами.)

Можно констатировать, что оба способа оказались приемлемыми для выявления недостаточности витаминов группы В.

Одновременно полученные данные указывают на необходимость проведения коррекции витаминной недостаточности у детей. Обычно для этих целей используют обогащенные витаминами пищевые продукты массового потребления промышленного производства, одна порция которых содержит от 15 до 50% от рекомендуемого суточного потребления витаминов. Также назначают индивидуальный прием витаминно-минеральных комплексов, содержащих полный набор витаминов, или осуществляют

обогащение готовых блюд витаминно-минеральными премиксами (смесями) в организованных коллективах [7, 24, 25]. Имеются примеры обогащения рациона детей дошкольного и школьного возраста витаминами [26], доказывающие целесообразность и преимущества дополнительного приема витаминов, поскольку такая коррекция пищевого рациона не только приводит к улучшению витаминного статуса детей, уменьшает частоту анемий, но и оказывает положительное влияние на заболеваемость ОРВИ, особенно у детей из группы часто болеющих, а также сопровождается повышением познавательных (когнитивных) функций [27–31].

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Переверзева О.Г., Харитончик Л.А., Коденцова О.В., Викторова Е.В. Обеспеченность витаминами детей в санаторно-курортном учреждении. *Вопр дет диетол* 2005; 3: (4): 8–15. [Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Pereverzeva O.G., Kharitonchik L.A., Kodentsova O.V., Viktorova E.V. Provision of children with vitamins in a sanatorium. *Vopr det dietol* 2005; 3: (4): 8–15. (in Russ)]
2. Кузьмичева Н.А. Обеспеченность витаминами-антиоксидантами А, Е, С детей, проживающих на территории Оренбургской области. *Интеллект. Инновации. Инвестиции* 2012; (4): 257–258. [Kuzmicheva N.A. Vitamin-antioxidants A, E, C provision to children of Orenburg region. *Intelligence. Innovation. Investments (Intellekt. Innovatsii. Investitsii)* 2012; (4): 257–258. (in Russ)]
3. Корчина Т.Я., Козлова Л.А., Корчина И.В., Глущенко Е.Д., Ямбарцев В.А. Анализ обеспеченности витаминами А, Е и С детей школьного возраста коренной и некоренной национальности Югорского Севера. *Вестн угроведения* 2011; (2): 166–174. [Korchina T.Ya., Kozlova L.A., Korchina I.V., Gluschenko E.D., Yambartsev V.A. Analyses of vitamins A, E and C provision of schoolchildren of the radical and not radical nationality Ugra North. *Vestnik Ugrovedenia* 2011; (2): 166–174. (in Russ)]
4. Бурькин Ю.Г., Горьнин Г.Л., Корчин В.И., Корчина Т.Я., Шапошникова Е.А. Методы системного анализа в изучении состояния обеспеченности витаминами-антиоксидантами рационов питания детей дошкольного возраста, проживающих в Югре. *Вестник новых медицинских технологий* 2010; 17: (4): 185–187. [Burykin Yu.G., Gorynin G.L., Korchin V.I., Korchina T.Ya., Shaposhnikova Ye.A. Methods of system analysis in studying the state of vitamin – antioxidant supply in nourishing preschool age children of Ugra. *Journal of New Medical Technologies (Vestnik novyih meditsinskih tehnologiy)* 2010; 17: (4): 185–187. (in Russ)]
5. Мальцев С.В., Шакирова Э.М., Сафина Л.З., Закирова А.М., Сулейманова З.Я. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2014; 93: (5): 32–38. [Maltsev S.V., Shakirova E.M., Safina L.Z., Zakirova A.M., Suleymanova Z.Ya. Prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents. *Pediatriya* 2014; 93: (5): 32–38. (in Russ)]
6. Завьялова А.Н., Булатова Е.М., Вржесинская О.А., Исаева В.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г. и др. Обеспеченность витаминами школьников г. Санкт-Петербурга и возможности диетической коррекции полигиповитаминоза. *Вопр дет диетол* 2009; 7: (5): 24–29. [Zavyalova A.N., Bulatova E.M., Vrzhesinskaya O.A., Isaeva V.A., Kodentsova V.M., Pereverzeva O.G. et al. Vitamin status of the school children in St. Petersburg. The possibility of dietary correction of vitamins deficiency. *Pediatric nutrition. Vopr det dietol* 2009; 7: (5): 24–29. (in Russ)]
7. Гмошинская М.В., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Переверзева О.Г., Тоболева М.А., Алешина И.В., и др. Каких витаминов не хватает детям. Медицинское обслуживание и организация питания в ДОУ 2016; (2): 62–66. [Gmoshinskaya M.V., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Pereverzeva O.G., Toboleva M.A., Aleshina I.V. et al. What vitamins do not have enough children? Medical care and the nutrition organization in preschool. *Meditsinskoe obsluzhivanie i organizatsiya pitaniya v DOU* 2016; (2): 62–66. (in Russ)]
8. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Сокольников А.А. Влияние приема поливитаминного комплекса на витаминную обеспеченность детей, посещающих детский сад. *Вопр современ педиатр* 2007; 6: (1): 35–39. [Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Sokolnikov A.A. Influence of the polyvitaminic complex intake on the vitamin provision of the kindergartners. *Current pediatrics* 2007; 6: (1): 35–39. (in Russ)]
9. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Г.В., Яцык Г.В., Малаевская С.И., Вахлова И.В. и др. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2015; (1): 62–70. [Zakharova I.N., Maltsev S.V., Borovik T.E., Yatsyk G.V., Malayavskaya S.I., Vahlova I.V. et al. Results of a multicenter research «Rodnichok» for the study of vitamin D insufficiency in infants in Russia. *Pediatriya* 2015; (1): 62–70. (in Russ)]
10. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Громова О.А., Евсеева Е.А., Лазарева С.И., Майкова И.Д. и др. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве. *Педиатр фармакол* 2015; 12: (5): 528–531. [Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Gromova O.A., Evseyeva E.A., Lazareva S.I., Maykova I.D. et al. Vitamin D Insufficiency in Adolescents: Results of Year-Round Screening in Moscow. *Pediatr farmakol* 2015; 12: (5): 528–531. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1453. (in Russ)]
11. Shibata K., Hirose J., Fukuwatari T. Relationship Between Urinary Concentrations of Nine Water-soluble Vitamins and their Vitamin Intakes in Japanese Adult Males. *Nutr Metab Insights* 2014; (7): 61–75.
12. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г., Гмошинская М.В., Пустограев Н.Н. Оценка обеспеченности витаминами С, В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> новорожденных детей, находящихся на различных видах вскармливания, по экскреции с мочой. *Вопр питания* 2015; 84: (4): 105–111. [Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Pereverzeva O.G., Gmoshinskaya M.V., Pustograev N.N. Evaluation of sufficiency with vitamins C, B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> of newborn infants feeding different types of nutrition, by means of urinary excretion determination. *Vopr pitaniya* 2015; 84: (4): 105–111. (in Russ)]
13. Shibata K., Sugita C., Sano M. et al. Urinary excretion of B-group vitamins reflects the nutritional status of B-group vitamins in rats. *J Nutr Sci* 2013; (2): 12. DOI: 10.1017/jns.2013.3.
14. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Харитончик Л.А., Алексеева И.А., Рисник В.В., Спиричев В.Б. Уточнение критериев обеспеченности организма витамином В<sub>2</sub>. *Вопр мед химии* 1994; 40: (6): 41–44. [Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Kharitonchik L.A., Alekseeva I.A., Risnik V.V., Spirichev V.B. Refining criteria for providing the body with vitamin B<sub>2</sub>. *Biomeditsinskaya Khimiya (former Problems of Medical Chemistry) (Voprosy meditsinskoy khimii)* 1994; 40: (6): 41–44. (in Russ)]
15. Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Харитончик Н.А., Алексеева И.А. и др. Методы оценки витаминной обеспеченности населения. Учебно-методическое пособие. М: ПКЦ Альтекс, 2001; 68. [Spirichev V.B., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Kharitonchik L.A., Beketova N.A., Alekseeva I.A. et al. Methods for evaluation of vitamin status. *Training handbook. Moscow: PCC Altex*, 2001; 68. (in Russ)]
16. Харитончик Л.А., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник В.В., Спиричев В.Б. Уточнение критериев обеспеченности организма витамином В<sub>6</sub>. *Вопр мед химии* 1995; 41: (3): 46–50. [Kharitonchik L.A., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Risnik V.V., Spirichev V.B. Refining criteria for supplying the body with vitamin B<sub>6</sub>. *Vopr Med Khim* 1995; 41: (3): 46–50. (in Russ)]
17. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Спиричев В.Б., Алексеева И.А., Сокольников А.А. Оценка рибофлавинового статуса организма с помощью различных биохимических методов. *Вопр питания* 1994; 63: (6): 9–12. [Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Spirichev V.B., Alekseeva I.A., Sokolnikov A.A. Comparative biochemical evaluation of riboflavin body status. *Vopr pitaniya* 1994; 63: (6): 9–12. (in Russ)]
18. Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Феоктистова А.И., Свяховская И.В. Методические рекомендации по оценке количества потребляемой пищи методом 24-часового (суточного)

- воспроизведения питания. М: Госкомсанэпиднадзор РФ, 1996; 18. [Martinchik A.N., Baturin A.K., Feoktistova A.I., Svyahovskaya I.V. Guidelines on the assessment of the amount of food consumed by the 24-hour (daily) nutrition, Moscow: Goskomsanepidnadzor RF, 1996; 18. (in Russ)]
19. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания. Справочник. Москва: ДеЛи принт 2007; 276. [Skurikhin I.M., Tutel'yan V.A. Tables of chemical composition and caloric content of the Russian food. Reference book. Moscow: DeLi print 2007; 276. (in Russ)]
  20. МР 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Москва 2008; 36. [MR 2.3.1.2432-08. The norms of physiological requirements in energy and nutrients for different groups of the Russian population. Moscow, 2008; 36. MR 2.3.1.2432-08 (in Russ)]
  21. Вржесинская О.А., Левчук Л.В., Коденцова В.М., Ларионова З.Г., Гмошинская М.В. Характеристика питания детей дошкольного возраста в домашних условиях (г. Екатеринбург). В сб.: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Под ред. В.П. Новиковой, Т.В. Косенковой. СПб: «ИнформМед» 2016; 261–267. [Vrzhesinskaya O.A., Levchuk L.V., Kodentsova V.M., Lariionova Z.G., Gmoshinskaya M.V. Food intake at home in pre-school children from Ekaterinburg. In: Food intolerance in children. Modern aspects of diagnosis, treatment, prevention and diet therapy. V.P. Novikova, T.V. Kosenkova (eds). SPb: "InformMed" 2016; 261–267. (in Russ)]
  22. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Оглоблин Н.А., Бекетова Н.А., Переверзева О.Г. Оценка обеспеченности пациентов с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями витаминами С, В<sub>2</sub> и А: сопоставление данных о поступлении витаминов с пищей и с их уровнем в крови. *Вопр питания* 2008; 77: (4): 46–51. [Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Ogloblin N.A., Beketova N.A., Pereverzeva O.G. Comparative analysis of vitamin C, B2 and A sufficiency by means of consumption assessment and blood serum level detection. *Vopr pitaniya* 2008; 77: (4): 46–51. (in Russ)]
  23. Коденцова В.М., Бурбина Е.В., Вржесинская О.А., Переверзева О.Г., Старовойтов М.В., Спиричева Т.В. Оценка обеспеченности детей витаминами и минеральными веществами по данным о поступлении их с пищей и экскреции с мочой. *Вопр питания* 2003; 72: (6): 10–15. [Kodentsova V.M., Burbina E.V., Vrzhesinskaya O.A., Pereverzeva O.G., Starovoytov M.V., Spiricheva T.V. Analysis of vitamin and mineral sufficiency in children using data of consumption with food and urinary excretion. *Vopr pitaniya* 2003; 72: (6): 10–15. (in Russ)]
  24. Коденцова В.М., Громова О.А., Макарова С.Г. Микронутриенты в питании детей и применение витаминно-минеральных комплексов. *Педиатр фармакол* 2015; 12: (5): 537–542. [Kodentsova V.M., Gromova O.A., Makarova S.G. Micronutrients in Children's Diets and Use of Vitamin/Mineral Complexes. *Pediatr farmakol* 2015; 12: (5): 537–542. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1455. (in Russ)]
  25. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Анализ отечественного и международного опыта использования обогащенных витаминами пищевых продуктов. *Вопр питания* 2016; 85: (2): 31–50. [Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. The analysis of domestic and international policy of food fortification with vitamins *Vopr pitaniya* 2016; 85: (2): 31–50. (in Russ)]
  26. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминизированные пищевые продукты в питании детей: история, проблемы и перспективы. *Вопр дет диетол* 2012; 10: (5): 32–44. [Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamin-enriched food products in nutrition of children: background, problems and prospects. *Vopr det dietol* 2012; 10: (5): 31–44. (in Russ)]
  27. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Пустограев Н.Н., Переверзева О.Г., Смирнов В.В. Витаминизированный напиток «Золотой шар» в питании здоровых и больных детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2001; 46: (4): 41. [Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Pustograev N.N., Pereverzeva O.G., Smirnov V.V. Fortified drink «Golden Ball» in the diet of healthy and sick children. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2001; 46: (4): 41. (in Russ)]
  28. Студеникин В.М., Спиричев В.Б., Самсонова Т.В., Маркеева В.Д., Анисимова Т.Г., Шукин С.А. и др. Влияние дополнительной витаминизации на заболеваемость и когнитивные функции у детей. *Вопр дет диетол* 2009; 7: (3): 32–37. [Studenikin V.M., Spirichev V.B., Samsonova T.V., Markeeva V.D., Anisimova T.G., Schukin S.A. et al. Influence of supplementary vitamins donation on morbidity and cognitive functions in children. *Vopr det dietol* 2009; 7: (3): 32–37. (in Russ)]
  29. Ковригина Е.С., Панков Д.Д., Ключникова И.В. Применение витаминно-минерального комплекса с разной курсовой длительностью у часто болеющих детей в условиях дневного стационара. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2012; 91: (6): 122–128. [Kovrigina E.S., Pankov D.D., Klyuchnikova I.V. Application of vitamin-mineral complex with a different course duration in sickly children in a day hospital. *Pediatriya* 2012; 91: (6): 122–128. (in Russ)]
  30. Best C., Neufingerl N., Del Rosso J.M., Transler C., van den Briel T., Osendarp S. Can multi-micronutrient food fortification improve the micronutrient status, growth, health, and cognition of schoolchildren? A systematic review. *Nutr Rev* 2011; 69: (4): 186–204.
  31. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. и др. Роль обеспеченности микронутриентами в поддержании здоровья детей и подростков: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия* 2015; (6): 68–78. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Limanova O.A. et al. Role of micronutrients sufficiency in health maintaining of children and adolescents: analysis of a large-scale sample of patients through data mining. *Pediatriya* 2015; (6): 68–78. (in Russ)]

Поступила 01.09.16

Received on 2016.09.01

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить

The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported

# Стоматологическое здоровье детей, страдающих сахарным диабетом I типа и пути его улучшения

А.К. Иорданишвили<sup>1</sup>, Л.Н. Солдатова<sup>2</sup>, В.С. Переверзев<sup>2</sup>, М.В. Жмудь<sup>2</sup>, О.Н. Жмудь<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника № 118», Санкт-Петербург, Россия

## Dental health in children with type I diabetes mellitus and ways of its improvement

A.K. Jordanishvili<sup>1</sup>, L.N. Soldatova<sup>2</sup>, V.S. Pereverzev<sup>2</sup>, M.V. Zhmud<sup>2</sup>, O.N. Zhmud<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg;

<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg;

<sup>3</sup>City Polyclinic One Hundred and Eighteen, Saint Petersburg, Russia

На основании динамического наблюдения за стоматологическим статусом 59 детей (31 мальчик, 28 девочек) в возрасте от 5 до 7 лет, из которых 34 ребенка страдали сахарным диабетом, проведена оценка влияния рассматриваемой соматической патологии на состояние твердых тканей зубов, пародонта и уровень индивидуальной гигиены полости рта. За детьми наблюдали в течение года. По завершении санации полости рта дети использовали для ухода за полостью рта зубные щетки R.O.C.S. Kids с экстрамягкой щетиной и зубную пасту R.O.C.S. PRO Kids «Лесные ягоды». Установлено, что дети, страдающие сахарным диабетом I типа, чаще, чем здоровые дети, страдают воспалительной патологией пародонта, а кариес зубов у них протекает более интенсивно, чем у детей, не имеющих соматических заболеваний. Для поддержания стоматологического здоровья детей, страдающих сахарным диабетом, следует ежеквартально выполнять им профессиональные лечебно-профилактические мероприятия с использованием средств по уходу за полостью рта в соответствии с возрастом пациентов.

**Ключевые слова:** дети, сахарный диабет, стоматологическое здоровье, зубы, пародонт, гигиена полости рта, скрытое воспаление десны, зубная паста, микрорекристаллизация слюны.

**Для цитирования:** Иорданишвили А.К., Солдатова Л.Н., Переверзев В.С., Жмудь М.В., Жмудь О.Н. Стоматологическое здоровье детей, страдающих сахарным диабетом I типа и пути его улучшения. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 121–126. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–121–126

The impact of a somatic disease on the status of the hard tissues of the teeth and periodontium and the level of individual oral hygiene were evaluated during one-year follow-up of the dental status in 59 children (31 boys, 28 girls) aged 5 to 7 years, of whom 34 children had diabetes mellitus. Upon completion of oral cavity sanitation, the children used R.O.C.S. «Kids» toothbrushes with extra-soft bristle and R.O.C.S. PRO Kids «Wild berries» toothpaste for oral care. The children with type I diabetes mellitus were established to more frequently suffer from inflammatory periodontal abnormality than the healthy children and dental caries in the former was more intensive than in the children without somatic diseases. To maintain their dental health, the diabetic children should undergo quarterly professional therapeutic and prophylactic measures, by using oral care products in accordance with the patients' age.

**Key words:** children, diabetes mellitus, dental health, teeth, periodontium, oral hygiene, latent gingival inflammation, toothpaste, salivary microcrystallization.

**For citation:** Jordanishvili A.K., Soldatova L.N., Pereverzev V.S., Zhmud M.V., Zhmud O.N. Dental health in children with type I diabetes mellitus and ways of its improvement. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62: (1): 121–126 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–121–126

Сахарный диабет является хроническим заболеванием, в основе которого лежат сложные нейро-эндокринные механизмы, ведущие к морфофунк-

циональным изменениям во многих органах и системах организма человека [1, 2]. Реже встречается I (инсулинзависимый) тип сахарного диабета [3, 4]. Он возникает в результате снижения секреции инсулина бета-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы [5]. Тяжелые формы сахарного диабета I типа чаще поражают детей и лиц молодого возраста (ювенильный диабет) [6, 7]. Среди многочисленных осложнений сахарного диабета чаще рассматриваются диабетические макро- и микроангиопатии, нейропатии, нефропатии, нарушения зрения, в патогенезе которых лежат расстройства углеводного, жирового, белкового и других видов обмена веществ [8, 9]. Стоматологические проявления этого заболевания отмечают у подавляющего большинства пациентов, а некоторые специалисты-стоматологи указывают на 100% поражение органов и тканей полости рта [1, 8]. Стоматологические проявления сахарного диабета могут

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Иорданишвили Андрей Константинович – д.м.н., профессор Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

191015 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Солдатова Людмила Николаевна – к.м.н., гл. врач ООО «Городской стоматологический центр "Альфа-дент"», доцент кафедры терапевтической стоматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова  
e-mail: slnzub@gmail.com

Переверзев Валерий Сергеевич – слушатель Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Жмудь Максим Владимирович – к.м.н., ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Жмудь Ольга Николаевна – врач-педиатр Городской поликлиники № 118  
195427 Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 27

являться непосредственным следствием ослабления или утраты специфических эффектов инсулина, а также различных метаболических нарушений [5]. Важно подчеркнуть, что воспалительные процессы у детей, страдающих сахарным диабетом, обычно протекают с частыми обострениями [7, 10]. В литературе отмечается параллелизм в течении патологии пародонта и сахарного диабета [11]. Так, при ухудшении течения основного заболевания усугубляются воспалительные процессы в тканях пародонта [1, 10]. Компенсированное течение сахарного диабета положительно сказывается на продолжительности ремиссии воспалительного процесса в пародонте [3, 12]. В то же время недостаточно внимания уделяется повышению стоматологического здоровья детей, страдающих сахарным диабетом, а также лечебно-профилактическим мероприятиям, направленным на сохранение зубов и профилактику обострений воспалительного процесса в тканях пародонта.

**Цель исследования:** изучить особенности стоматологического статуса у детей, страдающих сахарным диабетом, и улучшить состояние тканей пародонта и уровень индивидуальной гигиены полости рта в процессе динамического наблюдения у детского врача-стоматолога.

#### Характеристика детей и методы исследования

Под динамическим наблюдением в течение года находились 59 детей (31 мальчик, 28 девочек) в возрасте от 5 до 7 лет, проживающих в Санкт-Петербурге или Ленинградской области. Дети были разделены на три группы. В 1-ю (контрольную) группу вошли 25 детей (13 мальчиков и 12 девочек), которые не страдали сахарным диабетом I типа. После проведения стоматологических лечебно-профилактических мероприятий их родителям были даны рекомендации по уходу за полостью рта у детей, в том числе по использованию зубных щеток и зубных паст.

Во 2-ю группу вошли 15 детей (9 мальчиков и 6 девочек), больных сахарным диабетом I типа. Продолжительность заболевания, которое протекало в легкой форме или средней степени тяжести, составила в среднем 25 мес. После проведения профессиональной гигиены полости рта и завершения лечебно-профилактических мероприятий в связи с кариесом зубов и болезнями пародонта родителям также были даны рекомендации по уходу за зубами и полостью рта детей. Детям 2-й группы проводились стоматологические лечебно-профилактические мероприятия 2 раза в год.

В 3-ю группу вошли 19 детей (9 мальчиков и 10 девочек), больных сахарным диабетом I типа. Продолжительность заболевания, которое, как и у детей 2-й группы, протекало в легкой форме или средней степени тяжести, составила в среднем 28 мес. После проведения профессиональной гигиены полости рта и завершения лечебно-профилактических мероприятий в связи с кариесом зубов и болезнями пародонта

родителям также были даны рекомендации по уходу за зубами и полостью рта детей. Детям 3-й группы проводили стоматологические лечебно-профилактические мероприятия 1 раз в квартал.

Дети трех исследуемых групп по завершении санации полости рта снабжались, согласно возрасту, зубными щетками R.O.C.S. Kids с экстрамягкой щетиной (ООО «Главкосметика», Россия), а также зубной пастой R.O.C.S. PRO Kids «Лесные ягоды» (ООО «ЕВРОКОСМЕД-Ступино», Россия), которая, кроме наногидроксиапатита кальция, обеспечивающего минерализующую функцию, и ксилита, способствующего замедлению образования налета и нормализации баланса микрофлоры в полости рта, содержит экстракт жимолости, обладающий антибактериальными свойствами и обеспечивающий противовоспалительный эффект. Выданных детям индивидуальных средств по уходу за полостью рта было достаточно для использования в течение года.

Степень пораженности зубов кариесом определяли с помощью общепринятых показателей (распространенность в % и интенсивность: кпу, КПУ+кпу, где кпу – сумма кариозных, пломбированных и удаленных временных зубов; КПУ – сумма кариозных, пломбированных и удаленных постоянных зубов). Для объективной углубленной оценки состояния тканей пародонта и гигиены полости рта при динамическом наблюдении за пациентами трех групп использовали следующие методики: определение папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) по С. Парма (1968), пробу Шиллера–Писарева для выявления скрытого воспаления в тканях пародонта, а также определение индекса гигиены полости рта по Ю.А. Федорову, В.В. Володкиной и рентгенографию, которые себя хорошо зарекомендовали при изучении патологии пародонта у детей [13]. В процессе динамического наблюдения у детей исследовали особенности микрокристаллизации слюны по общепринятой методике [14, 15]. Углубленное изучение стоматологического статуса детей в процессе динамического наблюдения осуществляли спустя 6 и 12 мес.

Критерием исключения детей из клинического исследования было наличие соматических заболеваний, в частности сочетание сахарного диабета с другими эндокринными заболеваниями.

Полученный в результате клинического исследования цифровой материал обработан на персональном компьютере с использованием специализированного пакета для статистического анализа – «Statistica for Windows v. 6.0» Различия между сравниваемыми группами считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

При осмотре полости рта у детей в 1-й группе кариес зубов был диагностирован у 21 ребенка, во 2-й и 3-й группах – у 15 и 18 детей соответственно. У детей 1-й (контрольной) группы значение ин-

декса интенсивности кариеса зубов было ниже ( $4,02 \pm 0,31$ ), чем у детей 2-й и 3-й групп —  $6,78 \pm 0,27$  и  $6,82 \pm 0,32$  ( $p \leq 0,05$ ) соответственно, т.е. в контрольной группе отмечалось компенсированное, а у детей, страдающих сахарным диабетом, субкомпенсированное течение кариозного процесса. У детей 2-й и 3-й групп также чаще встречались воспалительные заболевания пародонта, катаральный гингивит и пародонтит — соответственно у 13 (86,67%) и 2 (13,33%) детей 2-й группы и у 17 (89,47%) и 2 (10,53%) детей 3-й группы, в то время как в контрольной группе у 5 (20%) детей наблюдалось катаральное воспаление десны (рис. 1). Положительная проба Шиллера—Писарева была выявлена у 7 (28%) детей из 1-й группы, а также у всех детей 2-й и 3-й групп (рис. 4). При этом отмечено, что гигиенические показатели были также хуже у детей 2-й и 3-й групп, т.е. страдающих сахарным диабетом (рис. 2). Клинические данные подтверждались результатами показателями индекса РМА (рис. 3).

Изучение стоматологического статуса через 6 мес показало, что стоматологическое здоровье повысилось у детей всех исследуемых групп. Так, в контрольной группе улучшилась индивидуальная гигиена полости рта (индекс гигиены  $1,52 \pm 0,13$ ), число лиц, страдающих гингивитом, уменьшилось до 1 (4%), что соответствовало положительной динамике показателей индекса РМА. Спустя год в этой группе гингивит определялся у 2 (8%) детей, скрытое воспаление десны — у 4 (16,0%), а показатели индекса РМА несколько ухудшились по сравнению с предыдущим обследованием ( $p \geq 0,05$ ).

У детей 2-й группы спустя 6 мес также было отмечено улучшение гигиены полости рта (индекс гигиены  $1,84 \pm 0,14$ ), значительно уменьшилось число лиц, страдающих воспалительной патологией пародонта. Диагностировался только катаральный гингивит — у 6 (40,0%) детей, а положительная проба Шиллера—Писарева отмечена у 9 (60,0%), что соответствовало положительной динамике показателей индекса РМА (рис. 1, 3, 4). Спустя год в этой группе гингивит определялся у 8 (53,33%) детей, скрытое воспаление десны — у 11 (73,33%), а показатели индекса РМА ( $p \geq 0,05$ ) несколько ухудшились по сравнению с предыдущим обследованием.

У детей 3-й группы спустя 6 мес также было отмечено улучшение гигиены полости рта (индекс гигиены  $1,63 \pm 0,15$ ), значительно уменьшилось число лиц, страдающих воспалительной патологией пародонта, которая в виде катарального гингивита была выявлена у 4 (21,05%) пациентов, а положительная проба Шиллера—Писарева (см. рис. 4) — у 6 (31,58%). Улучшение стоматологического здоровья в 3-й группе детей подтверждалось положительной динамикой

показателей индекса РМА (см. рис. 3). Спустя год в 3-й группе стоматологическое здоровье улучшилось по сравнению с предыдущим обследованием. Так, катаральный гингивит определялся только у 2 (10,53%) детей, а скрытое воспаление десны — у 5 (26,32%). Отмечена положительная динамика (см. рис. 2, 3) индексов гигиены полости рта ( $p \geq 0,05$ ), РМА ( $p \leq 0,05$ ).

При исследовании микрокристаллизации ротовой жидкости выявлено, что у детей 1-й (контрольной) группы в подавляющем большинстве случаев встречался I и II типы микрокристаллизации слюны ( $p \leq 0,001$ ), согласно классификации морфологии твердой фазы ротовой жидкости О.Ю. Пузиковой [14, 15] (рис. 5). У детей 2-й и 3-й групп, независимо от степени активности кариозного процесса

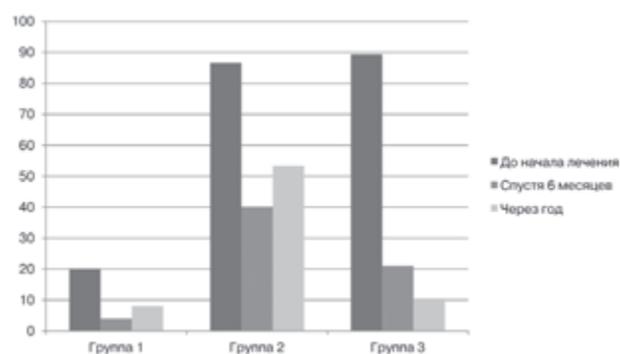


Рис. 1. Частота встречаемости гингивита у детей в исследуемых группах, %. (Составлен авторами.)

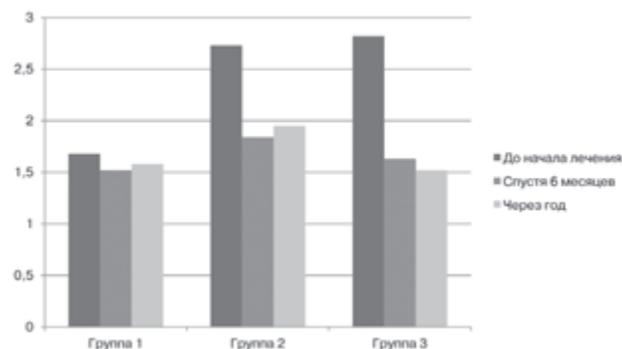


Рис. 2. Показатели индекса гигиены Ю.А. Федорова — В.В. Володкиной в ходе динамического наблюдения за детьми в исследуемых группах, усл. ед. (Составлен авторами.)

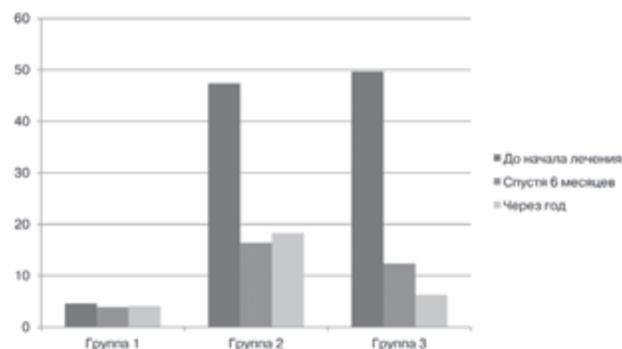


Рис. 3. Значения индекса РМА в ходе динамического наблюдения за детьми в исследуемых группах, %. (Составлен авторами.)

\* Здесь и далее % вычислен условно, т.к. количество детей меньше 100.

**R.O.C.S.**<sup>®</sup>  
REMINERALIZING ORAL CARE SYSTEMS

SMART ORAL CARE \*\*

Реклама.  
\*\* Умная гигиена полости рта

Новинка!



ЗУБНАЯ ПАСТА ДЛЯ ДЕТЕЙ

**R.O.C.S.**<sup>®</sup> PRO *Kids* 3-7

- Клинически подтверждена эффективная защита зубов от кариеса.
- Гидроксиапатит заполняет микротрещинки, выравнивает поверхность эмали и защищает от кислоты.
- Кальций и фосфор проникают вглубь эмали и укрепляют ее изнутри.
- Экстракт жимолости защищает десны от воспаления, особенно в период смены зубов.
- Высокое содержание ксилита (10%) препятствует образованию зубного налета, нормализует баланс микрофлоры во рту.\*

\*Клинически подтверждено.

**50** %  
СОДЕРЖАНИЕ СУСПЕНЗИИ  
ГИДРОКСИАПАТИТА

**BIO** friendly  
НАТУРАЛЬНЫЕ  
ИНГРЕДИЕНТЫ **97**%



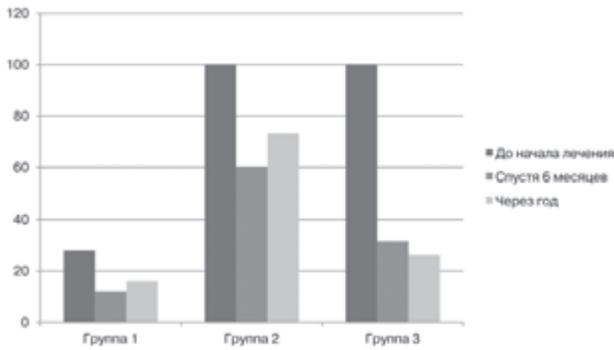


Рис. 4. Частота встречаемости положительной пробы Шиллера–Писарева в ходе динамического наблюдения за детьми в исследуемых группах, %. (Составлен авторами.)

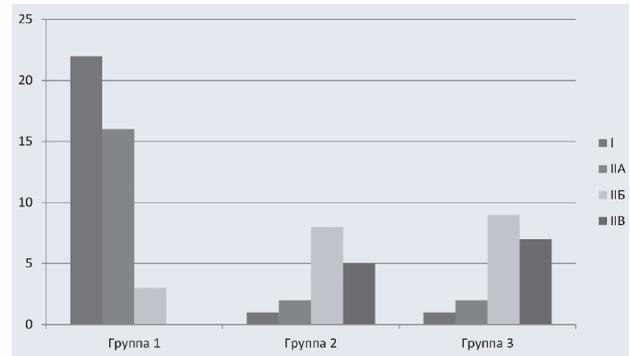


Рис. 5. Частота встречаемости различных типов твёрдой фазы ротовой жидкости у детей исследуемых групп (чел.) (Составлен авторами.)

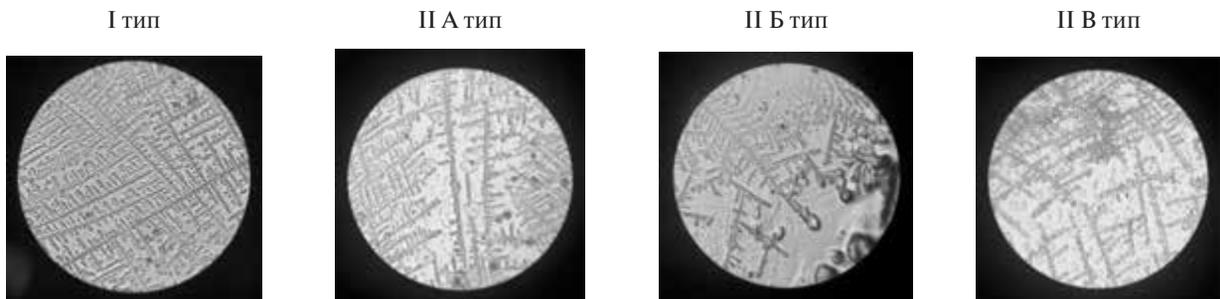


Рис. 6. Внешний вид различных типов микрокристаллизации слюны у детей,  $\times 300$ . (Собственные данные).

(декомпенсированный кариес), чаще выявлялась картина микрокристаллизации слюны по IIБ и IIВ типам ( $p \leq 0,05$ ), что подтверждает ранее проведенные исследования, свидетельствующие об изменении картины микрокристаллизации слюны у лиц со сниженной резистентностью твердых тканей зубов, интенсивным процессом течения кариеса зубов и соматической патологией [14, 15]. В течение динамического наблюдения за детьми 2-й и 3-й групп достоверного изменения морфологической картины твердой фазы ротовой жидкости не произошло ( $p \geq 0,05$ ). Очевидно, это обусловлено хронически протекающей сопутствующей эндокринной патологией (рис. 6).

Изучение стоматологического статуса в процессе динамического наблюдения за детьми, в том числе страдающими сахарным диабетом, показало, что проведение профилактической работы с родителями в аспекте повышения уровня знаний по уходу за зубами и полостью рта их детей, обеспечение достаточным количеством средств по уходу за полостью рта (зубная паста, зубная щетка) позволяет существенно улучшить гигиеническое состояние полости рта, а также уменьшить воспалительные процессы в тканях пародонта (см. рис. 3, 4). У детей, страдающих сахарным диабетом, для достижения оптимального

показателя стоматологического здоровья требовалось ежеквартальное проведение профессиональной гигиены полости рта.

### Заключение

Проведенное клиническое исследование по изучению особенностей стоматологического статуса у детей, страдающих сахарным диабетом I типа, позволило установить, что они чаще, чем здоровые дети, страдают воспалительной патологией пародонта (гингивит, пародонтит), а кариес зубов у них протекает более интенсивно, чем у детей, не имеющих соматических заболеваний. Для поддержания стоматологического здоровья детей, страдающих сахарным диабетом, следует проводить во время стоматологического приема подробный инструктаж родителей по правилам ухода за полостью рта и по оптимальному выбору средств для индивидуальной гигиены полости рта у детей. Кроме этого, таким детям с учетом их возраста необходимо проводить 1 раз в квартал профессиональные стоматологические лечебно-профилактические мероприятия с использованием современных и эффективных средств по уходу за полостью рта.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Виноградова Т.Ф.* Педиатру о стоматологических заболеваниях у детей. Л: Медицина 1982; 160. [Vinogradova T.F. About children dental diseases to pediatrica. L: Meditsina, 1982; 160. (in Russ)]
2. *Иорданишвили А.К., Киняпина И.Д.* Стоматологическая заболеваемость среди взрослого населения Нижегородской области. Нижегородский мед журнал 1991; 2: 39. [Iordanishvili A.K., Kinjapina I.D. Dental disease rate among adult population of Nizhegorod region. Nizhegorodskij med zhurnal 1991; 2: 39. (in Russ)]
3. *Иорданишвили А.К., Ковалевский А.М.* Стоматологические заболевания у подростков. В кн.: Подростковая медицина. Руководство для врачей. Под ред. Л.И. Левиной, А.М. Куликова. СПб: Питер 2004; 462–475. [Iordanishvili A.K., Kovalevskij A.M. Youth dental diseases. In: Adolescent medicine. Doctor's guide. L.I. Levinaj, A.M. Kulikov (eds). SPb: Piter 2004; 462–475. (in Russ)]
4. *Иорданишвили А.К.* Клиническая ортопедическая стоматология. М.: МедПресс 2008; 208. [Iordanishvili A.K. Clinical orthopedic dentistry. Moscow: MedPress 2008; 208. (in Russ)]
5. *Li A., Ho T.C.* The effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion on quality of life of families and glycaemic control among children with type 1 diabetes: A systematic review. JBI Libr Syst Rev 2011; 9: (48): 1–24.
6. *Иорданишвили А.К., Солдаткина А.С.* Стоматологические заболевания у лиц призывного возраста. Вестник Российской Военно-медицинской академии 2015; 4: (52): 106–108. [Iordanishvili A.K., Soldatkina A.S. Dental diseases of military age people. Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii 2015; 4: (52): 106–108. (in Russ)]
7. *Иорданишвили А.К., Солдаткина А.С.* Заболевания органов и тканей полости рта у лиц молодого возраста. Институт стоматологии 2015; 3 (68): 38–40. [Iordanishvili A.K., Soldatkina A.S. Diseases of organs and tissues of oral cavity of youth people. Institut stomatologii 2015; 3 (68): 38–40. (in Russ)]
8. *Tabatabaei-Malazy O., Nikfar S.* Drugs for the treatment of pediatric type 2 diabetes mellitus and related co-morbidities. Expert Opin Pharmacother 2016; (4): 43–47.
9. *Vijayakumar P., Nelson R.G., Vijayakumar P., Nelson R.G., Hanson R.L., Knowler W.C., Sinha M.* HbA1c and the Prediction of Type 2 Diabetes in Children and Adults. Diabetes Care 2017; 40: (1): 16–21. DOI: 10.2337/dc16-1358.
10. *Иорданишвили А.К.* Возрастные изменения жевательно-речевого аппарата. СПб: Человек 2015; 140. [Iordanishvili A.K. Age changes of masticatory-vocal apparatus. SPb: Chelovek 2015; 140. (in Russ)]
11. *Сунцов В.Г., Леонтьев В.К., Дистель В.А., Вагнер В.Д.* Стоматологическая профилактика у детей. М: Медицинская книга 2001; 344. [Suncov V.G., Leont'ev V.K., Distel' V.A., Vagner V.D. Children dental prophylaxis. Moscow: Medicinskaja kniga 2001; 344. (in Russ)]
12. *Иорданишвили А.К., Шербо А.П., Солдатова Л.Н., Пирожинский В.В.* Структура и характеристика заболеваний полости рта у жителей Ленинградской области. Институт стоматологии 2007; 1 (34): 8–9. [Iordanishvili A.K., Shherbo A.P., Soldatova L.N., Pirozhinskij V.V. Structure and characteristic of oral diseases of residents of Leningrad region. Institut stomatologii 2007; 1 (34): 8–9. (in Russ)]
13. *Шербо А.П., Пирожинский В.В., Иорданишвили А.К.* Стоматологическое здоровье работников, занятых в производстве синтетических моющих средств. СПб: Нордмедиздат 2010; 120. [Shherbo A.P., Pirozhinskij V.V., Iordanishvili A.K. Dental health of employees who produce washing agents. SPb: Nordmedizdat 2010; 120. (in Russ)]
14. *Пузикова О.Ю., Леонтьев В.К., Сунцов В.Г.* О комплексном изучении состава слюны. Пермь 1972; 114. [Puzikova O.Yu., Leont'ev V.K., Suncov V.G. About complex studying of saliva content. Perm' 1972; 114. (in Russ)]
15. *Пузикова О.Ю.* Прогнозирование развития кариеса зубов с учетом интегрированных показателей и математического моделирования. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Омск 1999; 19. [Puzikova O.Yu. Prediction of development of caries subject to integrated indexes and mathematical modeling. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Omsk 1999; 19. (in Russ)]

Поступила 21.12.16

Received on 2016.12.21

*Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить*

*The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported*

## Современные возможности противовоспалительной терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями

Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

## Current possibilities of anti-inflammatory therapy in children with acute respiratory diseases

E.E. Lokshina, O.V. Zaytseva

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

Представлены современные данные о патогенезе острых респираторных заболеваний, в основе которого лежит воспаление слизистой оболочки дыхательных путей. Отражены результаты сравнительных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности противовоспалительного препарата фенспирид в комплексной терапии респираторных заболеваний у детей. Полученные данные позволяют рекомендовать применение фенспирида при лечении острых респираторных заболеваний у детей.

**Ключевые слова:** дети, острые респираторные заболевания, противовоспалительная терапия, фенспирид.

**Для цитирования:** Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Современные возможности противовоспалительной терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(1): 127–133. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–127–133

The paper gives an update on the pathogenesis of acute respiratory diseases, the basis for which is inflammation of the airway mucosal lining. It reflects the results of a comparative clinical trial of the efficacy and safety of the anti-inflammatory drug fenspiride used in the combination therapy for respiratory diseases in children. The findings allow one to recommend the use of fenspiride to treat this condition in children.

**Key words:** children, respiratory diseases respiratory diseases, anti-inflammatory therapy, fenspiride.

**For citation:** Lokshina E.E., Zaytseva O.V. Current possibilities of anti-inflammatory therapy in children with acute respiratory diseases. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(1): 127–133 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1–127–133

Интерес к изучению воспаления возник еще в древние времена. Четыре внешних признака воспаления (краснота, опухоль, жар, боль) были описаны А. Цельсом, пятый (нарушение функции) – К. Галеном. Изучение продолжалось на протяжении многих веков. Так, согласно нутритивной теории Р. Вирхова, реакция тканей в ответ на патогенный агент реализуется в виде повышенной жизнедеятельности клеток, их особого нутритивного раздражения. Странники же сосудистой теории воспаления, такие как Ю.Ф. Конгейм, считали основой патогенеза воспаления нарушение кровообращения и повышение проницаемости сосудистой стенки. И.И. Мечников предложил свою теорию, которая рассматривала воспаление как защитно-приспособительную реакцию целостного организма, проявляющуюся в фагоцитарной активности лейкоцитов. Великие ученые, такие как М.М. Сперанский, Г. Селье и многие другие, проводили исследования и публиковали свои работы о воспалении [1, 2]. Сегодня также не угасает ис-

следовательский интерес, так как воспаление лежит в основе многих патологических процессов.

В настоящее время большинство специалистов считают, что воспаление – это типовой патологический процесс, сформировавшийся в эволюции как защитно-приспособительная реакция организма на воздействие патогенных факторов, направленная на локализацию, уничтожение и удаление патогенного агента, а также на устранение последствий его действия. Этот патологический процесс характеризуется альтерацией, экссудацией и пролиферацией [2]. Необходимым условием развития всех указанных реакций является наличие медиаторов воспаления.

Наиболее частым клиническим примером воспаления в педиатрической практике служат острые и хронические заболевания дыхательных путей. Слизистая оболочка респираторного тракта является хорошим естественным барьером для патогенных микроорганизмов и неинфекционных частиц, при этом физиологические механизмы защиты всех отделов респираторного тракта схожи. В норме существует баланс между агрессивными факторами внешней среды и защитной системой организма. Это равновесие достаточно неустойчиво, и при наличии вирусной или бактериальной инфекции, при переохлаждении, курении, значительном загрязнении воздуха, а также у пациентов с врожден-

© Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева, 2017

Адрес для корреспонденции: Локшина Эвелина Эдуардовна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Зайцева Ольга Витальевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

## Замучил кашель?



- ▶ Действует на ключевые звенья патогенеза воспаления<sup>1,2</sup>
- ▶ Уменьшает бронхоспазм, отек, гиперсекрецию<sup>3</sup>
- ▶ Включен в стандарты лечения<sup>4</sup>
- ▶ Эреспал® сироп без красителя!<sup>5</sup>

### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эреспал®

**Состав\***. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит фенспирида гидрохлорид — 80 мг. 100 мл сиропа содержит фенспирида гидрохлорид — 0,2 г. **Показания\***. Заболевания верхних и нижних дыхательных путей: ринофарингит и ларингит; трахеобронхит; бронхит (на фоне хронической дыхательной недостаточности или без нее); бронхиальная астма (в составе комплексной терапии); респираторные явления (кашель, осиплость голоса, першение в горле) при кори, коклюше и гриппе; при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся кашлем, когда показана стандартная антибиотикотерапия. Отит и синусит различной этиологии. **Противопоказания\***. Повышенная чувствительность к активному веществу и/или какому-либо из компонентов препарата. **Таблетки**: детский возраст до 18 лет (для лечения детей и подростков до 18 лет следует использовать Эреспал® сироп). **Сироп**: детский возраст до 2 лет. **Беременность и лактация**. Прием препарата во время беременности не рекомендуется. Не следует применять Эреспал® во время грудного вскармливания. **Способ применения и дозы\***. **Таблетки**. Взрослым: по 1 таблетке 2-3 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 240 мг. **Сироп**. Взрослые и подростки: от 3 до 6 столовых ложек сиропа (45-90 мл) в сутки, принимать перед едой. Дети от 2-х лет. Рекомендуемая доза — 4 мг/кг/сутки; масса тела до 10 кг: от 2 до 4 чайных ложек сиропа в сутки (или 10-20 мл), можно добавлять в бутылочку с питанием; масса тела больше 10 кг: от 2 до 4 столовых ложек сиропа в сутки (или 30-60 мл), принимать перед едой. **Побочное действие\***. Частота: желудочно-кишечные расстройства, тошнота, боль в эпигастрии. Редко: умеренная тахикардия, выраженность которой уменьшается при снижении дозы препарата, сонливость, эритема, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, фиксированная пигментная эритема. **Неустойчивой частоты**: ощущение сердцебиения, гипотензия, возможно, связанные с тахикардией; диарея, рвота, головокружение, астения, повышенная утомляемость, кожный зуд, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. **Передозировка\***. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами\***. Не рекомендуется применение препарата Эреспал® (в сочетании с лекарственными средствами, обладающими седативным действием, или совместно с алкоголем). **Особые указания\***. **Таблетки**. Для лечения детей и подростков до 18 лет следует использовать Эреспал® сироп. **Сироп**. В состав препарата входят парабены (парагидроксибензоаты), вследствие чего прием данного лекарственного средства может провоцировать развитие аллергических реакций, в том числе отсроченных. При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом необходимо учитывать, что Эреспал® сироп содержит сахарозу (1 ч. ложка — 3 г сахарозы = 0,3 ХЕ; 1 ст. ложка — 9 г сахарозы = 0,9 ХЕ). **С осторожностью\***. **Сироп**. Пациенты с непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией, дефицитом сахаразы/изомальтазы (из-за присутствия сахарозы в составе Эреспал® сиропа), пациенты с сахарным диабетом (из-за присутствия сахарозы в составе Эреспал® сиропа). Пациенты должны быть осведомлены о возможном развитии сонливости при приеме препарата Эреспал®, особенно в начале терапии или при сочетании с приемом алкоголя. **Фармакологические свойства\***. Противовоспалительная и антибронхоконстрикторная активность фенспирида обусловлена уменьшением продукции ряда биологически активных веществ (циткинов, особенно фактора некроза опухоли α (ФНО-α), производных арахидоновой кислоты, свободных радикалов), играющих важную роль в развитии воспаления и бронхоспазма. Ингибирование фенспиридом метаболизма арахидоновой кислоты потенцируется его H1-антигистаминным действием, т.к. гистамин стимулирует метаболизм арахидоновой кислоты с образованием простагландинов и лейкотриенов. **Форма выпуска\***. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг. По 15 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При производстве «Лаборатории Сервье Индустри», Франция: сироп 2 мг/мл. По 150 мл сиропа в пластиковом флаконе (ПВХ) коричневого цвета с пластиковой крышкой с контролем первого вскрытия. При производстве на ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия: сироп 2 мг/мл. По 150 мл или 250 мл сиропа в пластиковом флаконе (ПВХ) коричневого цвета с пластиковой крышкой с контролем первого вскрытия. Один флакон с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

\*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Чистякова О.Д. Consilium Medicum. 2003;10. 2. Leclercq R., Auzan M. J Chemother. 2005;17(suppl.3):210 / Леккерк Р., Озан М. Журнал химиотерапии. 2005;17(прил. 3):210. 3. Evrard Y. Sem Hop Paris. 1986;62(19):1375-1381 / Эврар Й. Госпитальный ежедневник Парижа. 1986;62(19):1375-1381. 4. Приказ №1634Н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при острых назофарингите, ларингите, трахеите и острых инфекциях ВДП лёгкой степени тяжести от 13.02.2013». 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Эреспал® ПН01254702.

АО «Сервье»: 115054, г. Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3. Тел: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ными аномалиями органов дыхания развивается воспаление. Роль воспаления при респираторной инфекции состоит в захвате и уничтожении патогенов, однако выраженная воспалительная реакция, как правило, вызывает повреждение тканей, и процесс приобретает характер замкнутого патологического круга [3].

Повреждающие факторы активируют каскад иммунных реакций, способствующих дегрануляции тучных клеток и базофилов и выходу из них гистамина, серотонина и других медиаторов воспаления. Из цитокинов необходимо отметить участие в воспалительной реакции фактора некроза опухоли- $\alpha$ , что имеет как положительную сторону в виде усиления цитотоксичности макрофагов, что способствует элиминации патогена, так и отрицательную, связанную с деструкцией тканей в очаге воспаления [4]. Основная роль в патогенезе воспаления отводится клеточным медиаторам – эйкозаноидам, источником которых является арахидоновая кислота. Арахидоновая кислота образуется при помощи фосфолипазы A2 из фосфолипидов клеточных мембран поврежденных клеток. Под действием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты синтезируются простагландины и тромбоксан, а под действием липооксигеназы – лейкотриены. Гистамин и эйкозаноиды увеличивают проницаемость сосудов, способствуют появлению отека слизистой оболочки дыхательных путей, гиперсекреции вязкой слизи, развитию бронхоспазма и обструкции дыхательных путей [5].

Респираторные вирусы, стимулируя  $\alpha$ -адренорецепторы, также способствуют повышенной продукции вязкой слизи и, кроме того, благодаря активации  $H_1$ -рецепторов, усиливают отек слизистой оболочки за счет увеличения сосудистой проницаемости и бронхоконстрикции, а также увеличивают объем секрета. Повышенная продукция вязкого секрета в свою очередь приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса [4].

Увеличение вязкости бронхиального секрета способствует повышенной адгезии патогенных микроорганизмов на слизистых респираторного тракта, что создает благоприятные условия для развития бактериальной суперинфекции. В свою очередь микроорганизмы и их токсины ухудшают движение ресничек эпителия, нарушают дренажные функции бронхиального дерева, снижают бактерицидные свойства бронхиального секрета и местную иммунную защиту дыхательных путей с высоким риском затяжного и хронического течения воспалительного процесса. Поврежденный эпителий бронхов имеет повышенную чувствительность рецепторов к внешним воздействиям, что значительно увеличивает вероятность развития бронхоспазма и суперинфекции [5, 6].

Таким образом, воспаление на любом уровне респираторного тракта может привести к нарушению самочувствия ребенка и типичным клиническим

симптомам (лихорадка, кашель, насморк, боль в горле и т.д.), возникновению серьезных осложнений и ухудшению качества жизни.

Поэтому у педиатров все больше возрастает интерес к использованию препаратов с противовоспалительной активностью в реальной клинической практике. Противовоспалительные средства, воздействуя на ранние этапы течения респираторной инфекции, дают патогенетически обусловленный терапевтический эффект. Учитывая, что воспалительный процесс управляется каскадом многочисленных медиаторов, которые определяют его течение и исход, сегодня в терапии респираторных заболеваний целесообразно применение таких противовоспалительных средств, которые ограничивают активность воспалительного процесса на разных этапах его развития. Безопасные противовоспалительные препараты становятся препаратами выбора в лечении респираторных инфекций у детей.

В педиатрической практике используют несколько групп препаратов, обладающих противовоспалительными свойствами.

Глюкокортикостероиды оказывают выраженное противовоспалительное действие, однако применение системных стероидов в терапии в значительной степени ограничено их побочными эффектами (метаболическими, эндокринными и др.) [7]. Топические формы глюкокортикостероидов оказывают эффективное местное противовоспалительное действие и широко используются при атопическом дерматите, аллергическом рините, в базисной терапии бронхиальной астмы, а также в неотложной пульмонологии. Системного противовоспалительного действия топические глюкокортикостероиды не оказывают.

Нестероидные противовоспалительные препараты ингибируют активность циклооксигеназы в метаболизме арахидоновой кислоты, что приводит к уменьшению синтеза простагландинов, тромбоксана и обеспечивает противовоспалительный, жаропонижающий и обезболивающий эффекты. С другой стороны, вследствие переориентирования путей метаболизма арахидоновой кислоты эти препараты увеличивают синтез лейкотриенов, что может проявиться бронхоспазмом, развитием аллергических реакций и раздражением слизистой оболочки желудка. Нестероидные противовоспалительные препараты не обладают избирательной активностью в отношении респираторного тракта, они не могут применяться в качестве основной противовоспалительной терапии.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст) блокируют лейкотриеновые рецепторы, препятствуют образованию лейкотриенов. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов противодействуют эффектам цистеиниловых лейкотриенов в дыхательных путях (стимуляции хемотаксиса и активации эозинофилов, увеличению проницаемости

сосудов с развитием отека, усилению секреции слизи, торможению мукоцилиарного клиренса, сокращению и пролиферации миоцитов бронхов). Таким образом, антагонисты лейкотриеновых рецепторов обладают противовоспалительной и бронхолитической активностью. Наиболее широко указанные лекарственные средства применяются для терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей.

Противовоспалительными свойствами обладают и некоторые другие группы препаратов (мембраностабилизирующие, антигистаминные и др.), но действие их, как правило, селективно, т.е. направлено только на одно звено патогенеза воспаления, что не позволяет использовать их в качестве монотерапии респираторных инфекций [3].

Из противовоспалительных препаратов с оптимальным фармакологическим эффектом при заболеваниях респираторного тракта следует выделить фенспирид.

Первые упоминания о фенспириде относятся к 1969 г., когда его противовоспалительное действие было впервые доказано на модели отека лапки крысы [8]. По своему химическому строению и фармакологическим свойствам фенспирид не является ни стероидом, ни нестероидным противовоспалительным средством. Фенспирид регулирует метаболизм арахидоновой кислоты, точкой его приложения является фосфолипаза A2. Фенспирид влияет непосредственно на поступление в клетку кальция, регулирующего активность фосфолипазы A2, таким образом уменьшая ее активность. Фенспирид снижает синтез не только простагландинов, но и лейкотриенов, таким образом оказывая выраженное противовоспалительное действие. Фенспирид не дает побочных эффектов, свойственных кортикостероидам и нестероидным противовоспалительным средствам, но также не обладает и болеутоляющим, антиагрегантным и жаропонижающим свойствами.

Противовоспалительный эффект фенспирида не ограничивается влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты. Он обладает широким спектром противовоспалительной активности, включающим в себя регуляцию других медиаторов воспаления, в том числе таких, как провоспалительные цитокины и гистамин. Из всех цитокинов, участвующих в воспалении, фенспирид в наибольшей степени ингибирует фактор некроза опухоли- $\alpha$ . Фенспирид снижает миграцию клеток воспаления за счет уменьшения образования факторов хемотаксиса и интерлейкина-8, что значительно снижает процессы альтерации респираторного эпителия. Фенспирид блокирует  $H_1$  гистаминовые рецепторы, оказывая антигистаминное и противоотечное действие. Кроме того, препарат ингибирует  $\alpha_1$ -адренорецепторы, которые стимулируют секрецию вязкой слизи. Вместе с тем блокада  $\alpha_1$ -адренорецепторов при передозировке препарата может привести к снижению артериального давления.

Таким образом, противовоспалительный механизм действия фенспирида обусловлен блокированием  $H_1$ -гистаминовых и  $\alpha$ -адренергических рецепторов, уменьшением образования лейкотриенов, фактора некроза опухоли- $\alpha$  и других медиаторов воспаления, подавлением миграции эффекторных воспалительных клеток и активации клеточных рецепторов. Следовательно, фенспирид уменьшает действие основных патогенетических факторов, которые способствуют развитию воспаления, гиперсекреции слизи, гиперреактивности бронхов и обструкции бронхов [5].

Эти эффекты были подтверждены в исследованиях фенспирида *in vitro* и *in vivo* как у животных, так и у человека. Благодаря такому комплексному действию в настоящее время фенспирид используется при лечении заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей.

Оригинальный препарат фенспирида гидрохлорид (Эреспал<sup>®</sup>, Les Laboratoires Servier, Франция) был зарегистрирован и применяется в РФ с 1998 г. Препарат представлен в двух лекарственных формах: сироп (П N012547/02-170214) и таблетки (П N012547/01-240314). Эреспал<sup>®</sup> имеет доказанный фармакологический эффект, направленный на основные патогенетические механизмы воспаления, подтвержденный в многочисленных клинических исследованиях, проведенных как в нашей стране, так и за рубежом. Во всем мире имеется большой опыт применения оригинального препарата фенспирида (Эреспал<sup>®</sup>), было проведено около 108 клинических исследований на значительной выборке пациентов (30 тыс.). Наибольший интерес представляет ряд исследований, которые были проведены у детей разных возрастов с различной респираторной патологией.

В широкомасштабном исследовании, осуществленном педиатрами в 9 регионах России, приняли участие 2582 пациента в возрасте от 3 мес до 16 лет с острыми респираторными инфекциями преимущественно верхних отделов, которые протекали в среднетяжелой форме. При этом 816 (32,8%) детей получали только фенспирид. В ходе работы показаны высокая эффективность и безопасность фенспирида, особенно при назначении в первые дни болезни. Дети хорошо переносили проводимую терапию, частота нежелательных реакций при монотерапии фенспиридом составила 0,12% [9].

Многоцентровое исследование «Эльф», включавшее 5541 ребенка (средний возраст 5,2 года) с острыми респираторными инфекциями (4328 из них получали фенспирида гидрохлорид, а 1213 — стандартную терапию), доказало, что на фоне терапии фенспиридом происходит более быстрое разрешение таких симптомов, как боль в горле, гиперемия зева, выделения из носа, заложенность носа, чихание, кашель, затруднение дыхания, а также быстрее происходит улучшение аускультативных данных в легких. Использование фенспирида гидрохлорида позволило

значительно уменьшить прием жаропонижающих и антибактериальных препаратов. Переносимость фенспирида в целом была хорошей, нежелательные явления отмечались у 2,4% детей, отмена препарата потребовалась только у 0,4% детей [10, 11].

К настоящему времени накоплен большой опыт лечения фенспиридом воспалительных заболеваний органов дыхания и носоглотки различной локализации и генеза. Так, в ходе контролируемого рандомизированного исследования была изучена эффективность фенспирида у 80 детей в возрасте от 1 года до 10 лет с острым стенозирующим ларинготрахеитом. Использование фенспирида гидрохлорида в комплексной терапии детей показало достоверно более быстрое уменьшение отека и гиперемии слизистой оболочки и сокращение продолжительности заболевания, что привело к снижению числа бактериальных осложнений и сроков госпитализации. При этом переносимость препарата была хорошая у детей любого возраста [12].

Следующая работа была выполнена на базе детского пульмонологического отделения Красноярской краевой клинической больницы № 1. В исследование были включены 46 детей в возрасте от 6 до 14 лет с острым бронхитом. Дети были рандомизированы на три группы (1-я группа получала традиционную терапию, 2-я — комплексную с включением фенспирида, 3-я — фенспирид в виде монотерапии). Подключение фенспирида к комплексной терапии заболевания или использование его в виде монотерапии позволяет добиться более выраженной положительной динамики симптомов острого бронхита, чем при использовании традиционной терапии. Признаком эффективности фенспирида является изменение уровня провоспалительных цитокинов, в том числе и при их определении в конденсате выдыхаемого воздуха [13].

Противовоспалительное действие фенспирида было продемонстрировано у детей как с острыми, так и с хроническими заболеваниями респираторного тракта. В данном исследовании эффективность препарата была изучена у 114 детей с острой респираторной инфекцией, внебольничной пневмонией и хроническими неспецифическими заболеваниями легких, которые находились на лечении в стационаре. Группа контроля (46 детей) получала муколитические препараты. Продолжительность терапии фенспиридом при острой респираторной инфекции была 14 дней, при других заболеваниях — от 3 нед до 3 мес. На фоне терапии с использованием фенспирида продолжительность кашля была значительно меньше, чем в группе контроля. Кроме того, было продемонстрировано положительное влияние фенспирида как на сухой, так и на влажный кашель [14].

Клиническая эффективность и безопасность фенспирида была доказана и в ходе европейского мультицентрового исследования у 232 детей пер-

вых 6 лет жизни с респираторными заболеваниями различной этиологии (бактериальной, вирусной, аллергической). Явное уменьшение клинической симптоматики заболевания отмечалось на 3-и сутки от начала терапии, к 7-му дню терапии появление респираторных симптомов носило спорадический характер. Отмечена хорошая переносимость препарата детьми раннего возраста [15].

В результате проведенных исследований было доказано, что применение фенспирида приводит к улучшению мукоцилиарного транспорта, уменьшению гиперреактивности бронхов, что способствует купированию обструкции дыхательных путей и кашля [16–19]. Так, в наше исследование были включены 63 ребенка в возрасте от 6 мес до 7 лет с острым обструктивным бронхитом, 43 ребенка получали комплексную терапию с включением фенспирида, 20 детей — стандартную терапию. Установлено, что назначение фенспирида в первые дни острой респираторной инфекции способствовало снижению продолжительности основных клинических симптомов заболевания, в том числе бронхиальной обструкции, предотвращало развитие бактериальных осложнений, уменьшило необходимость применения бронхолитиков и системных антибиотиков, сократило сроки госпитализации [19]. В другом недавнем исследовании изучали эффективность фенспирида в комплексной терапии острого обструктивного бронхита у детей ранней возрастной группы в сравнении с группой детей, получавших традиционную терапию. На фоне терапии в обеих группах отмечалась положительная динамика, однако включение фенспирида в комплекс лечения привело к достоверно более быстрому уменьшению интенсивности и частоты кашля, улучшению аускультативной картины в легких, а также к сокращению длительности пребывания в стационаре [20].

Клиническое исследование эффективности фенспирида при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей и придаточных пазух носа было проведено у 47 детей в возрасте от 4 до 10 лет. Отмечено выраженное противовоспалительное действие фенспирида на слизистую оболочку верхних дыхательных путей и околоносовых пазух [21].

Интересные результаты были получены в ходе рандомизированного клинического исследования у детей с острым средним отитом. Под наблюдением находились 40 детей (средний возраст 8,2 года), все пациенты получали амоксициллин, дети основной группы дополнительно получали фенспирид в течение 10 дней. Терапия в основной группе привела к достоверно более быстрому уменьшению симптомов отита (боль в ухе, лихорадка) и восстановлению слуха. Нежелательных явлений не отмечено. Данное исследование показало не только эффективность и безопасность использования

фенспирида у детей, но и синергизм действия с антибактериальным препаратом [22].

В недавнем рандомизированном открытом сравнительном исследовании у детей с острым ринофарингитом средней степени тяжести также показана высокая эффективность и хорошая переносимость фенспирида. Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 2 до 6 лет, дети основной группы получали стандартное лечение и фенспирида гидрохлорид, группе сравнения назначалась только стандартная терапия. Результаты исследования показали, что применение фенспирида гидрохлорида позволяет более быстро купировать клинические симптомы респираторного заболевания, сократить его продолжительность, предупредить развитие бактериальных осложнений, уменьшить медикаментозную нагрузку [23].

Таким образом, анализ многочисленных клинических исследований, посвященных применению фенспирида в педиатрии, показал высокую эффективность и безопасность применения этого препарата у детей вне зависимости от уровня воспаления в ре-

спираторном тракте. Необходимо отметить, что все представленные клинические исследования были проведены с оригинальным препаратом фенспирида (Эреспалом®).

В настоящее время современная противовоспалительная терапия у детей служит основой патогенетического лечения респираторного заболевания. Учитывая, что воспаление слизистой оболочки дыхательных путей является универсальной реакцией на воздействие патогенов, более рациональным считается использование целенаправленной противовоспалительной терапии современными фармакологическими препаратами, что обеспечивает высокую эффективность и безопасность назначенной терапии, снижает медикаментозную нагрузку на ребенка. Поэтому раннее назначение фенспирида, тропного к эпителию дыхательных путей, обеспечивает рациональный контроль над симптомами воспаления, способствует быстрому улучшению клинических проявлений респираторной инфекции у детей, уменьшает вероятность развития осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. <http://vospolnenie.ucoz.ru/index/0-4>
2. *Висмонт Ф.И.* Воспаление (патофизиологические аспекты). Уч. метод. пособие. БГМУ 2006; 48 [Vismont F.I. Inflammation (pathophysiological aspects). Educational-methodical manual. BSMU 2006; 48. (in Russ)]
3. *Зайцева О.В.* Острые респираторные заболевания у детей: роль воспаления в патогенезе и пути его терапевтической коррекции. Пособие для врачей. М 2004; 24 [Zaytseva O.V. Acute respiratory diseases at children: an inflammation role in pathogenesis and a way of his therapeutic correction. Manual for physicians. Moscow 2004; 24. (in Russ)]
4. *Спичак Т.В.* Место противовоспалительной терапии при острых респираторных заболеваниях у детей. Педиатрия 2012; 91: (5): 67–73. [Spichak T.V. The role of anti-inflammatory therapy at acute respiratory diseases at children. *Pediatriya* 2012; 91: (5): 67–73. (in Russ)]
5. *Зайцева О.В.* Противовоспалительная терапия в лечении заболеваний органов дыхания. *Consilium provisorum* 2005; 5: (6): 11–13. [Zaytseva O.V. Anti-inflammatory therapy at treatment respiratory diseases. *Consilium provisorum* 2005; 5: (6): 11–13. (in Russ)]
6. *Зайцева О.В.* Бронхообструктивный синдром у детей с острыми респираторными заболеваниями: современные аспекты терапии. *Consilium Medicum Педиатрия* 2003; (2): 18–22. [Zaytseva O.V. Wheezing at children with acute respiratory diseases: modern aspects of therapy. *Consilium Medicum Pediatrya* 2003; (2): 18–22. (in Russ)]
7. *Полевщиков А.В.* Фенспирид (Эреспал) – рациональные направления использования. *Клин фармакол и тер* 2002; 11: (5): 37–40. [Polevshnikov A.V. Fenspirid (Eurespal) – the rational trends of use. *Klin farmakol i ter* 2002; 11: (5): 37–40. (in Russ)]
8. *Le Douarec J.C., Duhault J., Laubie M.* Pharmacological study of phenethyl-8-oxa-1-diaza-3,8-spiro(4,5)decanone-2 hydrochloride or fenspiride (JP 428). *Arzneimittel-Forsch* 1969; 19: (8): 1263–1271.
9. *Самсыгина Г.А., Фитилев С.Б., Левин А.М.* Результаты многоцентрового исследования эффективности фенспирида гидрохлорида (Эреспал) при лечении острой респираторной инфекции у детей. *Педиатрия* 2002; 81: (2): 81–85. [Samsygina G.A., Fitilev S.B., Levin A.M. Results of a multicenter research of efficiency of a fenspirid hydrochloride (Eurespal) at treatment of acute respiratory infection at children. *Pediatriya* 2002; 81: (2): 81–85. (in Russ)]
10. *Генне Н.А.* Применение Эреспала (фенспирида) при острых респираторных заболеваниях у детей: эффективность и безопасность (результаты исследования по программе «ЭЛЬФ»). *Вопр совр пед* 2005; 4: (2): 53–58. [Geppe N.A. Use of Eurespal (fenspiride) in acute respiratory diseases in children: efficacy and safety (results of the study under the «ELF» program). *Current pediatrics* 2005; 4: (2): 53–58. (in Russ)]
11. *Самсыгина Г.А.* Фенспирид при лечении острой респираторной инфекции у детей раннего возраста. *Вопр совр пед* 2007; 6: (5): 49–53. [Samsygina G.A. Fenspirid for curing acute respiratory infection of infants. *Current pediatrics* 2007; 6: (5): 49–53. (in Russ)]
12. *Учайкин В.Ф., Степанов А.М., Харламова Ф.С. и др.* Лечение Эреспалом ОРЗ у детей. *Педиатрия* 2001; спецвыпуск: 74–77. [Uchajkin V.F., Stepanov A.M., Harlamova F.S. et al. Therapy of Eurespal acute respiratory diseases at children. *Pediatriya* 2001; special release: 74–77. (in Russ)]
13. *Ильenkova Н.А., Алексеева О.В., Чукунов В.В.* Анализ маркеров воспаления у детей с острым бронхитом на фоне лечения фенспиридом. *Вопр совр пед* 2007; 6: (6): 49–53. [Il'enkova N.A., Alekseeva O.V., Chikunov V.V. Inflammation markers analysis among children, suffering from acute bronchitis against fenspiride based treatment. *Current pediatrics* 2007; 6: (6): 49–53. (in Russ)]
14. *Петрова С.И.* Кашель в детском возрасте. *Вопр совр пед* 2009; 8: (1): 90–97. [Petrova S.I. Cough in children. *Current pediatrics* 2009; 8: 1: 90–97. (in Russ)]
15. *Brems H.M., Thomas J.R.* Benefice therapeutique du Pneumorel sirop dans les affections respiratoires du nourrisson et de l'enfant. *Ars Medici* 1982; (37): 67–72.
16. *Advenier C.* Fenspiride and relaxation of tracheobronchial musculature. Mechanism of action. *Rhinol* 1988; (4): 67–74.

17. Lonchamp M., Evrard Y., Duhault J. Recent data on the pharmacology of fenspiride. *Rhinol* 1988; (4): 59–66.
18. De Labarthe B., Gosset X., Dourmap C., Delaval P., Le Rest R. Activity and safety of fenspiride in bronchial hyperexudation. *Sem Hop* 1979; (55): 1549–1552.
19. Зайцева О.В., Степанова И.Г., Рубцова Т.П. и др. Эффективность фенспирида гидрохлорида в терапии обструктивного бронхита у детей с острыми респираторными заболеваниями. *Вопр соврем пед* 2004; 5: (3): 30–35. [Zaytseva O.V., Stepanova I.G., Rubcova T.P. et al. Efficacy of fenspiride hydrochloride in therapy of obstructive bronchitis in children with acute respiratory diseases. *Current pediatrics* 2004; 5: (3): 30–35. (in Russ)]
20. Романова Т.А., Сысоева Н.Я., Руднева Е.И. и др. Клиническая эффективность препарата эреспал в комплексном лечении острого обструктивного бронхита у детей. *Педиатрия* 2013; 92: (5): 85–89. [Romanova T.A., Sysoeva N.A., Rudneva E.I. et al. Clinical efficacy of eurespal at complex therapy acute obstructive bronchitis at children. *Pediatrics* 2013; 92: (5): 85–89. (in Russ)]
21. Балясинская Г.Л., Попов Д.В. Терапия Эреспалом заболеваний верхних дыхательных путей у детей. *Дет докт* 2000; (3): 27–30. [Baljasinskaja G.L., Popov D.V. Eurespal therapy of disease of upper respiratory tract at children. *Det dokt* 2000; (3): 27–30. (in Russ)]
22. Zielnik-Jurkiewicz B., Jurkiewicz D. Usefulness of fenspiride in the treatment of acute otitis media in children. *Pol Merkur Lekarski* 2005; 18: (108): 624–628.
23. Елкина Т.Н., Кондюрина Е.Г., Грибанова О.А. и др. Подходы к оптимизации терапии острых респираторных заболеваний у детей. *Педиатрия* 2014; (6): 63–68. [Yelkina T.N., Kondyurina E.G., Gribanova O.A. et al. Approaches for treatment optimization of acute respiratory diseases in children. *Pediatrics* 2014; (6): 63–68. (in Russ)]

Поступила 20.12.16

*Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Les Laboratoires Servier (Франция)*

*Авторы подтвердили отсутствие иного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить*

Received on 2016.12.20

*This article was prepared by the company Les Laboratoires Servier (France)*

*The authors confirmed the absence of any other conflict of interests to be reported*

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Направляя статьи в редакцию, необходимо строго соблюдать следующие правила:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, и иметь визу научного руководителя; к статьям, выполненным по личной инициативе автора, должно прилагаться письмо с просьбой о публикации. В направлении можно указать, является ли статья диссертационной. Кроме того, необходимы копии авторского свидетельства, удостоверения на рационализаторское предложение или разрешения на публикацию, если эти документы упомянуты в тексте статьи или экспертном заключении.
2. Все авторы должны раскрывать в своих работах информацию о любых финансовых и других значительных конфликтах интересов, которые могут повлиять на результаты исследования или их интерпретацию. Все источники финансовой поддержки проекта должны быть раскрыты. Авторам необходимо предоставить письменное заверение, что рукопись, направляемая в журнал, не содержит информации, способной привести к конфликту интересов в связи с возможными взаимоотношениями с промышленными и финансовыми организациями. Желательно перечислить источники финансирования работы. Если конфликта интересов нет, то пишется: *Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.* В ином случае: *Работа выполнена при поддержке (финансовой или какой-либо иной) гранта/компанией/организацией/обществом и т.д.* При этом авторы должны раскрыть или подтвердить отсутствие иных возможных ситуаций при подготовке статьи, ведущих к конфликту интересов. Если таковых нет, то следует писать: *«Авторы подтверждают отсутствие иного конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.»* Информацию о раскрытии конфликта интересов необходимо представить в работе как на русском, так и на английском языках.
3. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с полуторным интервалом (1,5), 14 шрифтом. В редакцию необходимо присылать первые 2 экземпляра (обязательно приложить электронную версию текста на диске или прислать по электронной почте). В электронном виде статью следует присылать одним файлом, включая список литературы, резюме с ключевыми словами, подрисованные подписи, сведения об авторах. В начале статьи помещается ее название, затем инициалы и фамилии авторов, название учреждения, в котором она выполнена на русском и английском языке. При этом, если в работе статьи принимали участие сотрудники нескольких учреждений, то используется нумерация надстрочными арабскими цифрами над фамилией автора и соответственно над названием учреждения.
4. Статья должна содержать все подписи авторов. Обязательно нужно указать фамилии, имена, отчества всех авторов, адреса электронной почты и телефон, ученые степени и занимаемые должности авторов. Кроме того, необходимо указать официальные адреса учреждений, в которых работают авторы с почтовым индексом. Обязательно сообщить о согласии или отказе на использование адреса личной электронной почты авторов на титульном листе статьи в разделе «Адрес для корреспонденции».
5. Следует указать возле фамилии **ORCID автора** (каждому автору необходимо зарегистрироваться на сайте <http://orcid.org/> [Open Researcher and Contributor ID] – Открытая система индексов ученых и исследователей [регистрация бесплатная, есть возможность использовать русский язык]). Вы получите свой уникальный номер, который решит проблему разного написания ФИО авторов – Ваши данные всегда можно уточнить на ORCID, таким образом, Ваш личный индекс цитирования повысится.
6. Объем оригинальной статьи не должен превышать 12 страниц текста, объем обзорных статей и лекций может быть увеличен до 17 страниц, включая список литературы.
7. К статье необходимо приложить **подробное резюме**, в начале которого следует полностью повторить фамилии авторов и название статьи. Резюме должно быть информативным, содержательным, компактным (объемом от 100 до 250 слов).
8. Оно должно включать следующие аспекты содержания статьи:
  - предмет, тему, цель работы;
  - метод или методологию проведения работы;
  - результаты работы;
  - область применения результатов;
  - выводы.
 В конце резюме размещаются 3–5 ключевых слов. Желательно прислать также английскую версию резюме с ключевыми словами.
9. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторов.
10. Цитаты, приводимые в статье, должны быть выверены и завизированы на полях; в сноске необходимо указать источник, его название, год, выпуск, страницы.
11. Сокращения слов не допускается, кроме общепринятых химических и математических символов, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.
12. Специальные термины следует приводить в русской транскрипции. Химические формулы, дозы визируются автором на полях.
13. **Таблицы** должны быть построены наглядно, иметь название, их заголовки должны точно соответствовать содержанию боковика и граф. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте, где необходимо указать место таблицы и ее порядковый номер. Таблицы и текст не должны дублировать друг друга. Название таблиц необходимо представить также и на английском языке.
14. **Количество иллюстраций** (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) не должны превышать 6 шт. и быть безусловно необходимыми. Иллюстрации следует выполнить на отдельном файле и сохранить как изображение (в формате \*.jpeg, \*.bmp, \*.gif), и затем поместить в файл рукописи как фиксированный рисунок. Недопустимо нанесение средствами MS WORD каких-либо элементов поверх вставленного в файл рукописи рисунка (стрелки, подписи) ввиду большого риска их потери на этапах редактирования и верстки. Фотографии необходимо присылать контрастными, рисунки – четкими. На каждой иллюстрации ставятся номер рисунка или буквы **а, б, в** и т.д. Графики и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями.
15. **Подписи к иллюстрациям** даются на отдельном листе с указанием номера рисунка и к какой странице рукопи-

си каждый из них относится; в тексте необходимо указать место рисунка. В подписях приводится объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

16. Автор должен предоставлять только оригинальные работы! При использовании текстовой или графической информации, полученной из работ других лиц, необходимы ссылки на соответствующие публикации или письменное разрешение автора. При использовании собственных данных в подрисуночной подписи необходимо указать – «Составлено автором». Любого рода плагиат и чрезмерные заимствования расцениваются как неэтичное поведение и является неприемлемым. Название рисунка также необходимо представить на английском языке.
17. **Список литературы** должен быть напечатан через 1,5 интервала, на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. В списке перечисляются все авторы, которые приводятся в тексте в квадратных скобках – [1,2], по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы и выверены. Любые заявления, выводы или аргументы, которые уже использовались ранее в каких-либо публикациях, должны быть соответствующим образом оформлены как цитаты.
18. Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот, ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (>10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы. Не следует включать в список литературы ссылки на авторефераты, диссертации, учебные пособия! Количество литературных источников в обзоре не должно превышать 60.
19. В библиографическом списке приводятся фамилии всех авторов, если авторский состав более 6, то пишется и др., для зарубежных – «et al.». При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том (в скобках), номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).
20. С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://www.translit.ru> **Крайне желательно указывать индекс DOI.**
21. Все русскоязычные источники литературы должны быть представлены в транслитерованном варианте с пометой (in Russ.). Название работ/статей переводятся на английский язык смысловая транслитерация.
22. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.
23. Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия периодиче-

ских изданий могут быть написаны в сокращенной форме. **Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием, ее можно узнать на сайте, журнала либо в списке аббревиатур Index Medicus.**

#### Примеры оформления ссылок:

##### Цитирование статьи:

Chien Y.H., Lee N.C., Thurberg B.L. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics* 2009; 124: (6): 1116–1125.

##### Русскоязычные источники с транслитерацией:

Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Колотий А.Д. Субтеломерная делеция у пробанда с врожденными пороками развития и умственной отсталостью. *Цитология и генетика* 2000; 34: (6): 72–74. [Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kolotii A.D. 16q subtelomeric deletion in proband with congenital malformations and mental retardation. *Cytology and Genetics* 2000; 34: (6): 72–74. (in Russ.)]

##### Цитирование книги:

Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е.А., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Москва: ПРАКТИКА, 1996; 410. [Kozlova S.I., Demikova N.S., Semanova E.A., Blinnikova O.E. Hereditary syndromes and medical genetic counseling. Moscow: ПРАКТИКА, 1996; 410 (in Russ.)]

Аллергические болезни. Диагностика и лечение. Под ред. Р. Паттерсон, Л. Грэммер, П. Глинбергер. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000; 733. [Allergic diseases: Diagnosis and treatment. Editors R. Patterson, L. Grammer, P. Glinberger. Moscow: GEOTAR-Media, 2000; 733. (in Russ.)]

##### Цитирование главы в книге:

Rose B.D. Clinical use of diuretics. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. New York, 1994; 418 – 446.

##### Цитирование главы русскоязычной книги:

Кунцевич Г.И., Белолопотко Е.А. Цветное доплеровское картирование и импульсная доплерография абдоминальных сосудов. Ультразвуковая доплерография диагностика сосудистых заболеваний. Под ред. Ю.М. Никитина и А.И. Труханова. Москва: Медицина, 1998; 297–329. [Kuntsevich G.I., Belolapotko E.A. Color and pulsed Doppler imaging of abdominal vessels. Editors Yu.M. Nikitin and A.I. Trukhanov. Moscow: Meditsina, 1998; 297–329. (in Russ.)]

##### Цитирование Web-ссылки:

Mitomap. A human mitochondrial genome database <http://www.mitomap.org/> Ссылка активна на 07.02.2017.

Scaglia F., Rohena L. O. Long-Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency. <http://emedicine.medscape.com/article/945857-overview>

24. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.
25. Не следует присылать в редакцию статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал. В исключительных случаях воспроизведение опубликованной статьи возможно только с разрешения соответствующего издания и с ссылкой на эту работу.
26. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения!

#### Статьи следует направлять по адресу:

125412 Москва, ул. Талдомская, дом 2,  
Московский НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.  
Редакция журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии»  
Тел. +7(495)483-9549,  
e-mail: [redakciya@pedklin.ru](mailto:redakciya@pedklin.ru)



# XVIII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ **Мать и Дитя**

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

**26–29  
СЕНТЯБРЯ  
2017**

## В РАМКАХ ФОРУМА:

**УЛЬТРАЗВУКОВАЯ И ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА  
В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ**  
Всероссийский научно-образовательный конгресс

**НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ:  
СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА, МЕДИЦИНСКИЕ РЕШЕНИЯ**  
VII Научно-практическая конференция

**ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2017**  
XIX Международная специализированная выставка  
оборудования, лекарственных препаратов  
по акушерству, гинекологии и неонатологии

+ ПРЕКУРСЫ (Подробнее на сайтах: [www.mother-child.ru](http://www.mother-child.ru), [www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru))



## ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ПЛАНИРУЕМЫЕ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ НА ФОРУМЕ

- Модернизация здравоохранения: основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности:
  - › роль перинатальных центров в повышении доступности, эффективности и качества помощи женщинам и детям;
  - › перинатальные потери – профилактика и аудит;
  - › управление качеством организации медицинской помощи.
- Непрерывное профессиональное медицинское образование: время перемен.
- Демография и репродуктивное здоровье женщин:
  - › планирование семьи;
  - › репродуктивное поведение молодежи;
  - › контрацепция в современных условиях.
- Новые возможности диагностики и лечения в акушерстве, гинекологии, неонатологии на основе достижений молекулярной и клеточной биологии:
  - › современные молекулярно-генетические предикторы основных заболеваний новорожденных.
- Неотложные состояния в акушерстве:
  - › тромбозмобилические осложнения, диагностика и лечение;
  - › лечебная тактика при вращении плаценты.
- Инфекция в акушерстве, гинекологии и неонатологии:
  - › инфекции, передаваемые половым путем;
  - › акушерский сепсис – актуальность, особенности диагностики и клиники;
  - › профилактика преждевременных родов у беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями;
  - › антибиотики и антибиотикорезистентность основных бактериальных возбудителей в акушерстве, гинекологии и неонатологии.
- Невынашивание беременности и преждевременные роды:
  - › инфекция как причина невынашивания беременности;
  - › аутоиммунные причины невынашивания беременности;
  - › синдром задержки развития плода.
- Преэклампсия как важнейшая мультидисциплинарная проблема:
  - › новые данные о патогенезе преэклампсии;
  - › полиорганная недостаточность при преэклампсии и эклампсии;
  - › лечение преэклампсии.
- Дискуссионные и нерешенные вопросы в неонатологии и педиатрии: инфекции, питание, диагностика основных заболеваний:
  - › орфанные заболевания новорожденных, современные принципы лечения;
  - › обменные заболевания новорожденных;
  - › иммунотерапия основных патологических состояний у новорожденных;
  - › клинический аудит в неонатологии.
- Неонатальная хирургия:
  - › современные подходы к эндоскопическому оперативному лечению;
  - › неонатальная анестезиология, новые подходы и современная тактика.
- Перинатальный консилиум.
- Выхаживание детей с экстремальной, очень низкой и запредельной массой тела при рождении.
- Детская гинекология: нерешенные вопросы.
- Оперативная гинекология:
  - › новые технологии диагностики и лечения доброкачественных опухолей органов репродуктивной системы;
  - › альтернативные методы лечения трубной беременности.
- Гинекологическая эндокринология:
  - › гормонально зависимые заболевания репродуктивной системы;
  - › профилактика синдрома поликистозных яичников;
  - › возможности таргетной терапии в гинекологии – надежды и разочарования.
- Онкогинекология.
- Патология молочных желез.
- Бесплодие в браке:
  - › новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий;
  - › сохранение мужского репродуктивного здоровья.

### Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»



### Контактная информация:

Участие в научной программе  
Игорь Иванович Баранов  
Тел.: +7 (495) 438-94-92  
Тел.: +7 (495) 438-77-44  
i\_baranov@oparina4.ru

Регистрация делегатов  
Мария Сизова  
Тел. +7 (495) 721-88-66 (111)  
Моб. +7 (929) 646-51-66  
E-mail: [reg@mediexpo.ru](mailto:reg@mediexpo.ru)

Менеджер проекта  
Ранская Светлана  
e-mail: [svetlana@mediexpo.ru](mailto:svetlana@mediexpo.ru)  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 108)  
моб.: +7 (926) 610-23-74

Бронирование гостиниц,  
авиа и ж/д билетов  
Тел. +7 (495) 721-88-66 (105)  
Моб. +7 (926) 095-29-02  
E-mail: [hotel@mediexpo.ru](mailto:hotel@mediexpo.ru)

**Заявки на доклады в научной программе принимаются  
до 1 июля**

**Регистрация и подача тезисов осуществляется через  
личный кабинет на сайте [www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)**