

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 62

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

2.2017

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
Балыкова Л.А. проф., член-корр. АН РФ, г. Саранск, Россия
Белоусова 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
Кешишян 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
Малыжская 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., проф., 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
Харитонов 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
Гусаев С.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
Жаков Я.И. д.м.н., проф., г. Сургут, 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
Летифов Г.М. д.м.н., проф., г. Ростов-на-Дону,

Россия
Мельникова И.М. д.м.н., проф., г. Ярославль, Россия
Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., Дания
Огородова Л.М. д.м.н., проф., г. Томск, Россия
Переновская П.И. проф., Болгария
Суарева 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:
ООО «СОФИТ»
115516, г.Москва,
Кавказский бульвар, д.57



ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Vol. 62

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

2.2017

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

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

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 60×84/8

5000 copies of the edition.

Order № 195

Typography: LLC "Tipografiya Soffit"

115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

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

Dementyeva 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

Kobrin V.B. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kuchero V.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

Zhakov Ya.I., MD, PhD, Prof., Surgut, 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

Letifov G.M. MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don,

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.I., MD, PhD, Prof., Bulgaria

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

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

Russia

Chepurayeva 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

ЮБИЛЕЙ

Э.А. Юрьева (к 80-летию со дня рождения)

5 E.A. Yuryeva (on the occasion of the 80th anniversary of her birth)

ПЕРЕДОВАЯ

Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Чигинева К.Н.
Актуальные проблемы медицинского сопровождения детского спорта

6 Balykova L.A., Ivyansky S.A., Chiginyova K.N.
Medical support of children's sports: Topical problems

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Кильдиярова Р.Р.
Грудное вскармливание в Удмуртии: прошлое и современность

12 Kildiyarova R.R.
Breastfeeding in Udmurtia: Past and Present

Лимаренко М.П.
Кожные проявления сахарного диабета у детей

17 Lymarenko M.P.
Cutaneous manifestations of diabetes mellitus in children

Бехтерева М.К., Иванова В.В., Мухина Н.В.
Кисломолочные продукты в питании детей: профилактические и лечебные возможности использования

22 Bekhtereva M.K., Ivanova V.V., Mukhina N.V.
Fermented dairy products in children's diet: Preventive and therapeutic possibilities of their use

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

Козлова Л.В., Иванов Д.О., Деревцов В.В., Прийма Н.Ф.
Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у младенцев, рожденных с разными типами внутриутробной задержки роста

30 Kozlova L.V., Ivanov D.O., Derevtsov V.V., Priyma N.F.
Features of the cardiovascular system in babies born with different types of intrauterine growth restriction

Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А., Куклина Л.В.
Неинвазивный метод прогнозирования гемолитической болезни плода

39 Kravchenko E.N., Ozherelyeva M.A., Kuklina L.V.
A noninvasive method for the prediction of fetal hemolytic disease

Чекмарева Д.В., Вечеркин В.А.
Мониторинг клинических проявлений скелетной родовой травмы

45 Chekmareva D.V., Vecherkin V.A.
Monitoring of the clinical manifestations of skeletal birth injuries

Киселева Л.Г., Чумакова Г.Н., Соловьев А.Г., Харьковская О.А., Косяков Д.С., Ульяновский Н.В., Грызунова Е.М.
Содержание витамина К₁ в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска

49 Kiseleva L.G., Chumakova G.N., Soloviev A.G., Kharkovskaya O.A., Kosyakov D.S., Ulyanovsky N.V., Gryzunova E.M.
Vitamin K₁ levels in the umbilical cord blood of neonates in Arkhangelsk

НЕФРОЛОГИЯ

Аксенова М.Е., Конькова Н.Е., Лепашева Т.В., Кырганова Т.А., Длин В.В.
Диагностическое значение уровня разового артериального давления для выявления скрытой артериальной гипертензии у детей с хроническими болезнями почек

54 Aksenova M.E., Konkova N.E., Lepaeva T.V., Kyrganova T.A., Dlin V.V.
Diagnostic value of a single blood pressure reading for the detection of latent hypertension in children with chronic kidney diseases

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Голева О.В., Мурина Е.А., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н., Иванова Р.А.
Современная диагностика микстгерпесвирусной инфекции у детей с вирусными энцефалитами

60 Goleva O.V., Murina E.A., Skripchenko N.V., Imyaninov E.N., Ivanova R.A.
Current diagnosis of mixed herpesvirus infection in children with viral encephalitis

Жаков Я.И., Минина Е.Е., Медведева Л.В.
Влияние тилорона на цитоиммунологические показатели индуцированной мокроты и частоту обострений бронхиальной астмы, обусловленных респираторной вирусной инфекцией

65 Zhakov Ya.I., Minina E.E., Medvedeva L.V.
The effect of tilorone on the cytoimmunological parameters of induced sputum and on the frequency of asthma exacerbations caused by respiratory viral infection

Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н.
Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста

72 Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V., Imyaninov E.N.
The etiological structure of diseases in frequently ill children depending on age

Самитова Э.Р., Мазанкова Л.Н., Мосин И.М.,
Османов И.М., Зыков В.П., Ахадов Т.А., Мельников И.А.,
Короид Н.В., Тамбиев И.Е., Дикова Е.А., Елфимова О.И.,
Гетманченко Ю.Г.

Болезнь моямоя в практике педиатра-инфекциониста

Рустамова Л.И., Кулиева З.М., Мухтаров М.М.,
Азизова Н.А., Мамедова М.Н.

Аденовирусные гастроэнтериты у детей

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Зиганшина А.А., Сухоруков В.С., Булатов В.П.

Митохондриальная дисфункция у детей с рефлюкс-
эзофагитом

ОБМЕН ОПЫТОМ

Колесникова Л.Р., Федотова М.В., Натяганова Л.В.

Комплексный подход к профилактике основных сто-
матологических заболеваний у подростков с артери-
альной гипертензией глицерофосфатом кальция и хло-
ридом магния

Мальцев С.В., Закирова А.М., Мансурова Г.Ш.

Обеспеченность витамином D детей разных возраст-
ных групп в зимний период

Касохов Т.Б., Туриева С.В., Дзевисова Ф.С.,
Бигаева А.М., Туаева Л.С.

Клинический случай скорректированной транспозиции
магистральных сосудов

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Запруднов А.М., Григорьев К.И.

А.В. Мазурин — основоположник формирования
и развития современной детской гастроэнтерологии
в нашей стране

78 Samitova E.R., Mazankova L.N., Mosin I.M.,
Osmanov I.M., Zykov V.P., Akhadov T.A., Melnikov I.A.,
Koroid N.V., Tambiev I.E., Dikova E.A., Elfimova O.I.,
Getmanchenko Yu.G.

Moyamoya disease in the practice of a pediatric infectiologist

84 Rustamova L.I., Kuliyeva Z.M., Mukhtarov M.M.,
Azizova N.A., Mamedova M.N.

Adenovirus gastroenteritides in children

GASTROENTEROLOGY

88 Ziganshina A.A., Sukhorukov V.S., Bulatov V.P.

Mitochondrial dysfunction in children with reflux esopha-
gitis

EXCHANGE OF EXPERIENCE

94 Kolesnikova L.R., Fedotova M.V., Natiyaganova L.V.

An integrated approach to preventing common dental dis-
eases with calcium glycerophosphate and magnesium chlo-
ride in teenagers with hypertension

99 Maltsev S.V., Zakirova A.M., Mansurova G.Sh.

Vitamin D provision in children of different age groups dur-
ing the winter season

104 Kasokhov T.B., Turieva S.V., Dzebisova F.S., Bigaeva A.M.,
Tuaeva L.S.

A clinical case of corrected transposition of the great vessels

HISTORY OF PEDIATRICS

107 Zaprudnov A.M., Grigoryev K.I.

A.V. Mazurin is the founder of the establishment and devel-
opment of modern pediatric gastroenterology in our country

Э.А. ЮРЬЕВА (к 80-летию со дня рождения)

Э.А. Юрьева, доктор медицинских наук, профессор, родилась 14.03.1937 г. В 1960 г. Элеонора Александровна закончила педиатрический факультет II Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова, в течение 5 лет работала участковым педиатром, затем училась в ординатуре и аспирантуре на кафедре педиатрии Центрального института усовершенствования врачей.

С 1969 г. научная деятельность Э.А. Юрьевой связана с Московским НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ (ныне ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова), где она прошла путь от младшего научного сотрудника до руководителя лаборатории. С 1980 г. Э.А. Юрьева руководила отделом клинической хирургической биохимии, а с 1991 по 1998 г. занимала должность руководителя лаборатории патологии обмена веществ института. С 1998 г. по настоящее время является главным научным сотрудником лаборатории общей патологии института.

Ее кандидатская диссертация была посвящена вопросам диетотерапии при заболеваниях почек у детей (1971 г.), докторская диссертация (1979 г.) – роли повреждения цитомембран в патогенезе заболеваний почек у детей.

Совместно с академиком РАМН Ю.Е. Вельтищевым Э.А. Юрьева была инициатором, а затем ответственным исполнителем научно-практического исследования по созданию отечественного кальций-регулирующего препарата ксидифона, который разрабатывался коллективом медиков и химиков ряда научно-исследовательских институтов Москвы. В настоящее время результаты многолетних исследований, проводимых Э.А. Юрьевой, сформулированы в виде концепции триггерного механизма белковой аутоагрессии при хронической интоксикации организма. В предложенной концепции показана возможность профилактики этих состояний с помощью отечественных комплексобразующих препаратов – бисфосфонатов.

Научная деятельность Э.А. Юрьевой направлена на изучение новых механизмов этиологии и патогенеза соматических и наследственных заболеваний у детей. Материалы научных исследований Э.А. Юрьевой представлены более чем в 550 печатных работах в отечественных и зарубежных журналах, а также в ряде монографий. В числе прочих такие практически важные работы, как «Наследственные и врожденные нефропатии у детей», «Справочник по функциональной диагностике в педиатрии», «Бисфосфонаты»,



«Детская нефрология», «Справочник детского нефролога», «Фиброзирующие процессы», «Справочник детского гастроэнтеролога». Ею получено более 20 авторских свидетельств и патентов на изобретения, многие из которых отмечены медалями ВДНХ. Элеонора Александровна активно участвует в работе научно-практических конференций, съездов детских врачей, детских нефрологов, международных симпозиумов. Она проводит большую работу по подготовке научных кадров, повышению квалификации врачей в теоретических областях педиатрии и клинической биохимии. Под руководством Э.А.Юрьевой выполнено и защищено 12 кандидатских диссертаций. Профессор Э.А.Юрьева является высокопрофессиональным квалифицированным специалистом в области клинической биохимии детского возраста. Элеонора Александровна замечательный, отзывчивый, чуткий человек, пользующийся заслуженной любовью и уважением коллег.

Сердечно поздравляем Элеонору Александровну Юрьеву с юбилеем! Желаем ей крепкого здоровья и новых творческих успехов!

*Редакция журнала
присоединяется к поздравлениям и желает
Элеоноре Александровне творческого долголетия!*

Актуальные проблемы медицинского сопровождения детского спорта

Л.А. Балькова, С.А. Ивянский, К.Н. Чигинева

ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия

Medical support of children's sports: Topical problems

L.A. Balykova, S.A. Ivyansky, K.N. Chiginyova

N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

Обсуждаются наиболее актуальные вопросы медицинского обеспечения детей и подростков, занимающихся физической культурой и спортом. Большое внимание уделено освещению различных взглядов на этиологию, патогенез, диагностику и принципы терапии патологической трансформации сердца у детей-спортсменов. Затронута проблема внезапной сердечной смерти в спорте, возможность взаимосвязи дисплазии соединительной ткани и ее развития. Обсуждаются электрокардиографические и морфологические критерии дезадаптации сердца у спортсменов. Освещена проблема ранней и доступной диагностики, а также российская тактика по диагностике изменений состояний здоровья у спортсменов и подходы к их профилактике и лечению. Обсуждаются различные пути профилактики патологической трансформации сердечно-сосудистой системы у спортсменов и внезапной сердечной смерти как ее крайнего проявления.

Ключевые слова: дети, спортсмены, патология сердца, внезапная сердечная смерть, диагностика.

Для цитирования: Балькова Л.А., Ивянский С.А., Чигинева К.Н. Актуальные проблемы медицинского сопровождения детского спорта. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(2): 6–11. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-6-11

The paper discusses the most topical issues of medical support of children and adolescents engaged in physical exercises and sports. Much attention is paid to different views on the etiology, pathogenesis, diagnosis, and principles of therapy of pathological transformation of the heart in child athletes. The problem of sudden cardiac death in sports and the possibility of a relationship between connective tissue dysplasia and its development are touched upon. Electrocardiographic and morphological criteria for cardiac maladaptation in athletes are discussed. The problem of early and accessible diagnosis and Russia's tactics for the diagnosis of health changes in athletes and approaches to their prevention and treatment are covered. Different ways to prevent the pathological transformation of the cardiovascular system in athletes and sudden cardiac death as its extreme manifestation are discussed.

Key words: children, athletes, cardiac pathology, sudden cardiac death, diagnosis.

For citation: Balykova L.A., Ivyansky S.A., Chiginyova K.N. Medical support of children's sports: Topical problems. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(2): 6–11 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-6-11

На протяжении всей новейшей истории Россия отличалась активной поддержкой физкультурно-спортивного движения. Успехи отечественных спортсменов напрямую отражаются на имидже государства и часто являются мощным политическим рычагом. Отмечавшийся в 90-е годы прошлого века спад распространенности спортивного движения в настоящее время активно компенсируется бурным возрождением детско-юношеских школ, спортивных секций и клубов. В этих условиях крайне актуальными становятся вопросы медицинского сопровождения тренировочно-соревновательного процесса. И, как показывает серия продолжающихся допинг скандалов, именно профессиональный медицинский контроль является

во многом определяющим в карьере отдельных атлетов и российского спорта в целом.

К сожалению, трудное десятилетие конца XX века нашло свое печальное отражение на качестве врачебно-физкультурной службы России, которая сократилась в период с 1992 г. на 80%. В настоящее время, по официальным данным, на одного врача в РФ приходится 7065 спортсменов, а на одно учреждение — более 51 тыс. атлетов, что с учетом недостаточных диагностических мощностей и дефицита специализированных кадров не дает возможности качественно организовать оказание медицинской помощи спортсменам в возрасте до 18 лет. Несмотря на то, что приказ Минздрава РФ от 1 марта 2016 г. N 134н регламентирует объем и кратность медицинского обследования лиц, занимающихся спортом в зависимости от этапа подготовки (уровня мастерства), медицинское сопровождение детско-юношеского спорта по-прежнему требует самого пристального внимания, подкрепленного серьезной методической базой.

Если вопросы медицинского допуска к тренировочно-соревновательному процессу атлетов старше 18 лет с заболеваниями сердечно-сосудистой системы достаточно подробно освещены в национальных

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Балькова Лариса Александровна — д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор Медицинского института, зав. кафедрой педиатрии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева
Ивянский Станислав Александрович — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева
Чигинева Кира Николаевна — клинический ординатор кафедры педиатрии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева
Саранск, ул. Р. Люксембург, 15

и зарубежных рекомендациях, то допуск к занятиям спортом детей и подростков как с болезнями сердечно-сосудистой системы, так и с другой патологией представляет серьезную проблему. Именно для юношей-подростков, имеющих большие размеры тела, типично развитие на фоне тренировок выраженных изменений сердца (athletes heart), имитирующих органические поражения и создающих определенные трудности при допуске к спорту. Эти трудности объясняются возрастной вариабельностью отдельных показателей, отсутствием единых подходов к диагностике тех или иных адаптационных и патологических изменений, а также зависимостью признаков ремоделирования сердца от характера и интенсивности нагрузки [1]. Тем не менее подготовленные под руководством Л.М. Макарова уточняющие рекомендации по допуску к спортивным нагрузкам детей с нарушениями ритма являются наиболее грамотными и соответствующими принципам доказательной медицины.

Серьезную проблему представляет отсутствие современных клинических рекомендаций по допуску к спорту детей с некардиальной патологией, ибо имеющиеся указания базируются лишь на мнении отдельных экспертов, в ряде случаев противоречащем принципам медицины, основанной на доказательствах [2, 3]. Все это подчас приводит либо к необоснованному отводу от занятия спортом, либо, напротив, к бесконтрольному допуску юных спортсменов к интенсивным физическим нагрузкам и жесткой стимуляции физической работоспособности без учета функциональных резервов атлета.

Данные литературы и наш собственный опыт наблюдения юных атлетов свидетельствуют о том, что они отнюдь не представляют «эталон здоровья» как на этапе допуска, так и в процессе интенсивных физических нагрузок. По результатам комплексного обследования, 56% учеников детско-юношеских спортивных школ Мордовии подлежали временно-му отстранению от спортивной деятельности и/или нуждались в проведении реабилитационных мероприятий по причине отклонений со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма и проводимости, артериальная гипертензия, кардиопатии) и системы крови (анемия), опорно-двигательного аппарата (бурситы, остеохондроз, остеопороз), желудочно-кишечного тракта (хронические гастродуодениты, панкреатиты, болезнь Жильбера), нервной (последствия органического поражения ЦНС, минимальная мозговая дисфункция с гидроцефальным синдромом) и эндокринной систем (аутоиммунный тиреоидит, задержка пубертата, низкое физическое развитие, ожирение), аллергических и иммунных нарушений (атопический дерматит, аллергический риносинусит, общая вариабельная иммунная недостаточность). Каждый двадцатый спортсмен (4,7%) имел заболевания, требующие радикальной коррекции или постоянной терапии и несовместимые с про-

должением спортивной карьеры (врожденные пороки, кардиты, генетически обусловленные нарушения ритма, сахарный диабет, бронхиальная астма, вирусный гепатит, ювенильный артрит).

Зарубежные коллеги не считают такой комплексный подход экономически обоснованным, полагая, что реальную угрозу состоянию здоровья и жизни атлетов представляют лишь травмы и заболевания сердечно-сосудистой системы, сопряженные с риском внезапной смерти. Традиционно считается, что профессиональные атлеты погибают внезапно в 2–3 раза чаще, чем их сверстники, не испытывающие действие регулярных интенсивных физических нагрузок, и выделены в этой связи в особую группу риска [4].

По данным итальянских исследователей, частота внезапной сердечной смерти в спорте составляет 2,6 у мужчин и 1,1 у женщин на 100 000 в год, что в 2,4 раза выше, чем среди лиц сопоставимого возраста, не занимающихся спортом. Среди французских спортсменов такие случаи регистрируются чаще: 6,5 на 100 000. Во всех странах внезапная сердечная смерть регистрируется чаще у лиц, занимающихся футболом, а также баскетболом, велогонками и контактными видами спорта. Данные американского национального регистра внезапной сердечной смерти спортсменов молодого возраста свидетельствуют о прогрессивном увеличении количества случаев в течение последних 25 лет в среднем на 6% в год, преимущественно за счет кардиальных причин. В РФ, к сожалению, подобная статистика отсутствует, что не позволяет ставить обоснованные вопросы перед организаторами спорта и здравоохранения.

В последние годы взгляды на этиологию внезапной сердечной смерти у молодых спортсменов претерпели существенные изменения. Если 20–30 лет назад считалось, что в большинстве случаев в основе их внезапной смерти лежат гипертрофическая кардиомиопатия и аритмогенная дисплазия правого желудочка, составляющие в сумме около 28–42% всех эпизодов внезапной смерти, то в настоящее время в 25–36% случаев на вскрытии не выявляется очевидная морфологическая причина смерти [5].

По данным американской атлетической ассоциации, гипертрофическая кардиомиопатия в структуре внезапной сердечной смерти у спортсменов занимает 6–8%, аритмогенная дисплазия правого желудочка и синдром удлиненного интервала $Q-T$ — по 2–5%, но у 20% атлетов на аутопсии была выявлена коронарная патология (врожденная и приобретенная), а у 16% — недифференцированная гипертрофия левого желудочка и недифференцированная кардиомиопатия. Примерно такие же пропорции получены в масштабном французском эпидемиологическом исследовании. А, по данным немецкого регистра, в группе моложе 35 лет на аутопсии преобладали миокардиты и заключение о неопределенной природе смерти (24 и 28% соответственно). Несмотря на эти разно-

гласия, спортивная гипертрофия миокарда всеми авторами рассматривается как фактор риска внезапной сердечной смерти в спорте.

При всем разнообразии причин, основной механизм внезапной сердечной смерти в спорте — аритмогенный. Поэтому вся система медицинского наблюдения за спортсменами в США, например, строится исходя из принципов профилактики травм, фатальных сердечных событий путем раннего выявления заболеваний, сопряженных с риском внезапной смерти, и организации своевременной реанимационной помощи. Более того, американские специалисты неоднократно показывали, что именно обучение тренеров, врачей приемам неотложной помощи, оснащение команд средствами индивидуальной защиты и мест проведения соревнований автоматическими наружными дефибрилляторами позволили повысить выживаемость при остановке сердца у спортсменов до 60% относительно 40% среди зрительского контингента. Для профилактики же внезапной сердечной смерти в спорте американские рекомендации предусматривают лишь врачебный осмотр и тщательный анализ анамнеза и жалоб.

Специалисты Европейского общества кардиологов предложили помимо этого включить в предсоревновательный скрининг проведение стандартной ЭКГ, ибо гипертрофическая, аритмогенная кардиомиопатия, синдром удлиненного интервала $Q-T$, синдром WPW и некоторые другие заболевания могут не иметь семейной истории, длительно не проявляться клинически, дебютируя с внезапной сердечной смерти на фоне физической нагрузки (которая многократно повышает ее риск); но указанные заболевания имеют весьма характерные ЭКГ-паттерны. Результаты масштабного ЭКГ-скрининга итальянских атлетов были положены в основу рекомендаций Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) по интерпретации 12-канальной ЭКГ у спортсменов. Эксперты выделяют две группы изменений: частые (доброкачественные) и редкие (потенциально опасные), требующие дополнительного обследования для исключения врожденной и приобретенной патологии сердечно-сосудистой системы.

Частые, обусловленные тренировочным процессом изменения ЭКГ — синусовая брадикардия, АВ-блокада I степени, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, синдром ранней реполяризации, изолированные вольтажные критерии гипертрофии миокарда левого желудочка.

Редкие, не связанные с тренировочным процессом, изменения ЭКГ — инверсия зубца T , депрессия сегмента ST , патологический зубец Q , увеличение левого предсердия, отклонение электрической оси сердца влево/блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, отклонение электрической оси сердца вправо/блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса, гипертрофия миокарда правого желудочка, син-

дром преждевременного возбуждения желудочков, полная блокада левой или правой ножки пучка Гиса, удлинение или укорочение интервала $Q-T$, Бругада-подобная ранняя реполяризация.

Введение обязательного ЭКГ-скрининга лишь в одном из регионов Италии позволило снизить вероятность внезапной сердечной смерти в 9 раз, что дало основания Американскому медицинскому обществу спортивной медицины (AMSSM) при поддержке Исследовательского центра ФИФА и ряда других ассоциаций сформулировать критерии, дополняющие и уточняющие европейские критерии. Международный олимпийский комитет, Международная федерация футбольных ассоциаций и все американские профессиональные лиги рекомендовали включение ЭКГ покоя в протокол предсоревновательного обследования спортсменов [6]. Спектр доброкачественных и потенциально опасных (подозрительных по наличию врожденных и приобретенных заболеваний сердечно-сосудистой системы) ЭКГ-изменений у детей-спортсменов практически аналогичен таковому у взрослых атлетов. Наиболее частыми из них, по результатам обследования 1000 элитных атлетов-подростков, были:

- синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений менее 60 в минуту) и синусовая аритмия — 80 и 52%;
- неполная блокада правой ножки пучка Гиса — 30% атлетов;
- вольтажные критерии гипертрофии левого желудочка у юношей — 50%;
- элевация сегмента ST и высокие T зубцы — 45 и 22%;
- АВ-блокада I степени — 5%;
- миграция водителя ритма — 12% атлетов.

Однако всякую ли брадикардию у спортсмена следует считать абсолютно доброкачественной? Принимая во внимание опыт наших коллег из Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий ФМБА и проведя собственное исследование по оценке результатов ЭКГ у учеников 11–15 лет детско-юношеских спортивных школ, мы полагаем, что нижним порогом минимального уровня частоты сердечных сокращений у атлетов должен являться 2-й перцентиль распределения этого признака для соответствующего пола и возраста в общей популяции. Более низкие значения следует однозначно рассматривать как патологические, требующие углубленного обследования и свидетельствующие о наличии заболевания либо о срыве адаптации.

Не менее важным и дискуссионным представляется вопрос о потенциальной опасности желудочковых нарушений ритма, а именно частой экстрасистолии [7]. В.Н. Комолятова, как и зарубежные коллеги, полагает, что у элитных атлетов 16–18 лет не интенсивность экстрасистолии и даже не ее характер (нагрузочный), а только групповой характер

экстрасистол и/или наличие пробежек желудочковой тахикардии в сочетании с органической патологией сердца могут представлять препятствия для занятий спортом. На наш взгляд, частая аллоритмия, парные, групповые экстрасистолы и пробежки желудочковой тахикардии даже в отсутствие органического поражения сердца свидетельствуют о срыве адаптации и требуют изменения характера, режима нагрузок, лечения и реабилитации.

Говоря о структурном ремоделировании сердечно-сосудистой системы у спортсменов, следует отметить зависимое от характера нагрузок увеличение размеров полостей сердца и массы миокарда (гипертрофию) левого желудочка. Традиционно считается, что наиболее выраженная дилатация левых отделов сердца развивается у спортсменов, тренирующих выносливость с максимальной выраженностью динамического компонента (академическая гребля, беговые лыжи, велосипедный спорт и плавание). Занятия высокостатическими видами спорта (тяжелая атлетика и борьба) приводят к преимущественному увеличению толщины миокарда левого желудочка. Критические значения адаптационной гипертрофии и дилатации полости левого желудочка для взрослых спортсменов впервые были описаны В. Maron. А для молодых атлетов соответствующие значения представлены британскими специалистами во главе с S.Sharma [8] (см. таблицу).

Подобные результаты были получены и в работе Т.С. Гуревич (2012), которой определены значения 95-го перцентиля для индекса массы миокарда левого желудочка — 90,8 г/м², конечного диастолического размера левого желудочка — 62 мм, толщины межжелудочковой перегородки — 12 мм и задней стенки левого желудочка — 10 мм [9]. По нашему опыту, при определении степени гипертрофии миокарда левого желудочка у юных спортсменов, как и у детей, не занимающихся спортом, целесообразно использовать только центильные значения индекса массы миокарда левого желудочка, индексированные к росту в степени 2,7 (47,58 г/м^{2,7} для мальчиков, 44,38 г/м^{2,7} для девочек), считая патологическими, требующими

исключения гипертрофической кардиомиопатии, значения выше 95-го вентили [10].

Однако, по нашему мнению, важно определение не только патологических, но и пограничных электрофизиологических и морфологических изменений миокарда спортсмена, представляющих собой крайний вариант или срыв адаптации и требующих проведения реабилитационных мероприятий. Впервые подобное состояние было описано Г.Ф. Лангом как «патологическое спортивное сердце», развивающееся вследствие несоответствия интенсивности нагрузок возможностям организма.

Позднее А.Г. Дембо предложил использовать термин «дистрофия миокарда физического перенапряжения» для обозначения кардиальных изменений, выходящих за рамки физиологических и требующих временного отвода атлета от профессиональной деятельности [10]. Чрезвычайно много для понимания механизмов формирования клинических проявлений патологической трансформации сердца спортсмена было сделано Л.А. Бутченко, Ф.З. Меерсоном, Э.В. Земцовским и их учениками [11]. Для обозначения дезадаптационных изменений сердца атлета у нас в стране принят термин «стрессорная кардиомиопатия» как разновидность метаболической или вызванной внешними факторами кардиомиопатии.

Зарубежные коллеги подчеркивают первостепенную роль мужского пола, молодого возраста (до 25 лет), больших размеров тела, расовой принадлежности (афроамериканцы), характера и интенсивности спортивных нагрузок (виды спорта с максимальным динамическим и статическим компонентом) в генезе спортивного ремоделирования миокарда [12]. Согласно данным литературы, определяющую роль в развитии спортивного ремоделирования (особенно гипертрофии миокарда) имеет генетическая предрасположенность [13].

Стоит сказать и о такой вероятной причине формирования гипертрофии миокарда левого желудочка, как артериальная гипертензия. У подростков, занятых высокостатическими видами спорта, артериальная гипертензия имеет место в 20–22% случаев,

Таблица. Некоторые показатели эхокардиограммы у элитных спортсменов

Table. Some indicators of Echocardiography in elite sportsmen's

Показатель	Юноши, 15,6±1,2 года	Девушки, 15,4±1,12 года
Площадь поверхности тела, м ²	1,77±0,16 (1,34–2,23)	1,65±0,13 (1,33–1,97)
Максимальная толщина стенки ЛЖ, мм	9,8±1,2 (7–14)	8,6±1,1 (6–11)
Межжелудочковая перегородка, мм	10,1±0,8 (4,5–10,9)	8,8±0,8 (4,6–10,5)
КДР ЛЖ, мм	51,6±3,3 (42–60)	47,7±3,3 (41–55)
Масса миокарда ЛЖ, г	211±65 (42–465)	160±50 (54–268)
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	90±25 (24–165)	75±21 (26–117)
Левое предсердие, мм	33,3±3,8 (19–45)	31,1±4,5 (20–42)

Примечание. ЛЖ — левый желудочек; КДР — конечный диастолический размер.

однако адаптационная ваготония и гипотензия могут маскировать истинный диагноз. Поэтому для выявления повышенного артериального давления у детей-спортсменов требуется его измерение на обеих руках и ноге не только в покое с оценкой результатов по центильным таблицам (артериальная гипертензия диагностируется при уровне систолического и/или диастолического давления выше 95-го центиля для соответствующего возраста, пола и роста), но и в условиях обычной физической активности (в ходе суточного мониторинга артериального давления) и при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой. К сожалению, общепринятых норм реакции артериального давления на физическую нагрузку у детей и подростков не существует. Очевидно, у подростков старше 16 лет следует ориентироваться на нормативы, разработанные Л.М. Макаровым и Н.Н. Феединой [14]. Избыточная реакция артериального давления на дозированную нагрузку, с одной стороны, может свидетельствовать, по мнению В.Н. Комолятовой, о дезадаптации сердечно-сосудистой системы, а с другой — быть предиктором развития артериальной гипертензии в дальнейшей жизни [7].

Определенную клиническую значимость в диагностике стрессиндуцированных изменений сердечно-сосудистой системы у спортсменов могут иметь некоторые биохимические маркеры повреждения миокарда. Основываясь на собственных наблюдениях и данных литературы, мы можем утверждать, что профессиональные атлеты с признаками дезадаптивного ремоделирования сердечно-сосудистой системы чаще демонстрируют высокий уровень креатинфосфокиназы-МВ, тропонина I, предсердного натрийуретического пептида относительно менее тренированных спортсменов.

Вероятность и скорость формирования изменений миокарда, как уже говорилось, определяются многими факторами, в том числе наличием и выраженностью признаков дисплазии соединительной ткани сердца. В медицинской литературе и средствах массовой информации настойчиво обсуждается связь признаков дисплазии соединительной ткани с внезапной сердечной смертью у спортсменов. Этому могут способствовать результаты патологоанатомических вскрытий, выявляющие те или иные соединительно-тканые аномалии у абсолютного большинства внезапно умерших атлетов. Однако по сей день не получено четких подтверждений влияния на развитие фатальных событий тех или иных малых аномалий развития сердца, отражающих наличие соединительно-тканых нарушений.

А.С. Шарыкин на основании обследования большого контингента молодых атлетов справедливо полагает, что изолированные малые аномалии развития сердца (дополнительные и аномальные трабекулы, пролапсы клапанов с незначительной регургитацией,

открытое овальное окно небольших размеров без нарушения функции миокарда) не являются ограничением для занятия спортом. Лишь множественные малые аномалии сердца могут способствовать более быстрому процессу сердечного ремоделирования. Реальную опасность представляет комбинация малых аномалий развития сердца с другими признаками дисплазии соединительной ткани (аневризмами мозговых, коронарных артерий и др.) или ассоциация с моногенными заболеваниями (синдром Марфана, Элерса—Данло), которые могут быть причиной фатальных событий в спорте [15].

Не менее актуальным вопросом остается медикаментозное сопровождение выявляемых дезадаптационных нарушений у юных спортсменов. Здесь спектр фармакологических средств довольно значимо сужается в силу возрастных ограничений и требований Всемирного антидопингового агентства, что в ряде случаев затрудняет возможности врача. Значимую роль помимо нутритивной поддержки и регидратации могут приобретать метаболические средства, имеющие широкий терапевтический диапазон, минимальные побочные эффекты, а также в ряде случаев доказанную эффективность при использовании у спортсменов, креатинфосфат, аминокислоты с разветвленной цепью, аланин, натрия фосфат, гидрокарбонат натрия, L-карнитин [16].

Резюмируя вышеизложенное, видим, что проблема состояния здоровья молодых атлетов остается весьма актуальной. Прежде всего, это обусловлено отсутствием единых подходов к интерпретации выявленных изменений со стороны сердечно-сосудистой и других систем у детей и подростков, подвергнутых длительному (не менее 3 лет) действию интенсивных нагрузок. А учитывая, что возраст победителей и призеров крупнейших мировых первенств во многих скоростно-силовых видах спорта не превышает 18 лет, необходимо всерьез задуматься о разработке клинических рекомендаций по ранней диагностике и профилактике кардиальных дезадаптационных изменений сердечно-сосудистой системы у детей, ибо именно состояние сердечно-сосудистой системы во многом определяет спортивную результативность и возможность достижения высоких результатов. Не менее важно и значение углубленного обследования детей до начала спортивной карьеры с целью выявления заболеваний, ассоциированных с риском фатальных событий, обучение врачей вопросам спортивной медицины, в том числе навыкам сердечно-легочной реанимации, оснащение команд и мест проведения соревнований автоматическими наружными дефибрилляторами, что, по мнению специалистов, может стать важнейшим компонентом профилактики внезапной сердечной смерти не только среди спортсменов, но и среди зрителей и болельщиков, и это, по мнению профессора Л.М. Макарова, представляет не менее важную проблему [17].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Смоленский А.В., Михайлова А.В., Борисова Ю.А., Белоцерковский З.Б., Любина Б.Г., Татаринова А.Ю. Особенности физиологического ремоделирования спортивного сердца. *Лечебная физкультура и спортивная медицина* 2012; 6: 9–14. [Smolenskiy A.V., Mikhaylova A.V., Borisova Yu.A., Belotserkovskiy Z.B., Lubina B.G., Tatarinonova A.Yu. Features of physiological remodeling of sports heart. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina* 2012; 6: 9–14. (In Russ)]
2. Макарова Г.А., Мирошникова Ю.В., Дидур М.Д., Парастаев С.А., Самойлов А.С. Методические рекомендации ФГБУ «ИССМ ФМБА России». М 2017; 107. [Makarova G.A., Miroshnikova Yu.V., Didur M.D., Parastayev S.A., Samoylov A.S. Methodical recommendations of Federal State Budgetary Institution TsSM FMBA of Russia. Moscow 2017; 107. (In Russ)]
3. Спортивная медицина: национальное руководство. Под ред. С.П. Миронова, Б.А. Поляева, Г.А. Макаровой. М 2012; 1184. (Sports medicine: national recommendation. Eds S.P. Mironov, B.A. Polyayev, G.A. Makarova. 2012; 1184. [In Russ])
4. Harmon G., Asif I.M., Maleszewski J.J., Owens D.S., Prutkin J.M., Salerno J.C., Zigman M.L., Ellenbogen R., Rao A., Ackerman M.J., Drezner J.A. Etiology and Comparative Frequency of Sudden Cardiac Death in NCAA Athletes: A Decade in Review Kimberly. *Circulation* 2015; 132(1): 10–19.
5. Angelini P., Finocchiaro G., Papadakis M., Jan-Lukas Robertus, Dhutia H., Steriotis A.K., Tome M., Mellor G., Merghani A., Malhotra A., Behr E., Sharm S., Sheppard M.N. Etiology of Sudden Death in Sports: Insights From a United Kingdom Regional Registry. *J Amer Coll Cardiol* 2016; 67(18): 2108–2115.
6. Ljungqvist A., Jenoure P., Engebretsen L., Alonso J.M., Bahr R., Clough A., De Bondt G., Dvorak J., Maloley R., Matheson G., Meeuwisse W., Meijboom E., Mountjoy M., Pelliccia A., Schwellnus M., Sprumont D., Schamasch P., Gauthier J.B., Dubi C., Stupp H., Thill C. The international Olympic committee (ioc) consensus statement on periodic health evaluation of elite athletes march 2009. *Br J Sports Med* 2009; 43: 631–643.
7. Комолятова В.Н., Макаров Л.М., Колосов В.О., Киселева И.И., Федина Н.Н. Электрокардиографические особенности у элитных спортсменов. *Педиатрия* 2013; 13: 136–140. [Komolyatova V.N., Makarov L.M., Kolosov V.O., Kiselyova I.I., Fedina N.N. Electrocardiographic features at elite athletes. *Pediatriya* 2013; 13: 136–140. (In Russ)]
8. Sharma S., Maron B.J., Whyte G., Firoozi S., Elliott P.M. Physiologic limits of left ventricular hypertrophy in junior elite athletes: Relevance to differential diagnosis of athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy. *J Amer Coll Cardiol* 2002; 40(8): 1431–1436.
9. Гуревич Т.С., Матвеев С.В., Кириллов Д.А. Ранние эхокардиографические признаки перенапряжения сердечно-сосудистой системы у спортсменов (диагностика, реабилитация). *Лечебная физкультура и спортивная медицина* 2012; 6: 15–19. [Gurevich T.S., Matveev S.V., Kirillov D.A. Early echocardiographic signs of an overstrain of cardiovascular system at athletes (diagnostics, rehabilitation). *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina* 2012; 6: 15–19. (In Russ)]
10. Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Шекина Н.В., Михеева К.Н., Урзьева А.Н. Артериальная гипертензия в детской спортивной практике. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 6: 48–54. [Balykova L.A., Ivyanskiy S.A., Shchyokina N.V., Miheeva K.N., Urzyaeva A.N. Arterial hypertension in pediatric sport practice *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2015; 6: 48–54. (In Russ)]
11. Дембо А.Г., Земцовский Э.В. Спортивная кардиология. Л., 1989; 464. [Dembo A.G., Zemtsovsky E.V. Sports cardiology. Leningrad, 1989; 464. (In Russ)]
12. Гаврилова Е.А. Спортивное сердце: стрессорная кардиопатия. М: Советский спорт, 2007; 224. [Gavrilova E.A. Sports heart: stressinduced cardiopathy. M: Sovetskij sport, 2007; 224. (In Russ)]
13. Maron B.J., Haas T.S., Murphy C.J., Ahluwalia A., Rutten-Ramos S. Incidence and causes of sudden death in U.S. college athletes. *J. Amer Coll Cardiol* 2014; 63(16): 1636–1643.
14. Han J.W., Lee Y.H., Yoen S.I., Abramowitz J., Birnbaumer L., Lee M.G., Kim J.Y. Resistance to pathologic cardiac hypertrophy and reduced expression of CaV1.2 in Trpc3-depleted mice. *Mol Cell Biochem* 2016; 421(1–2): 55–65.
15. Макаров Л.М., Федина Н.Н., Комолятова В.Н., Беспорточный Д.А., Киселева И.И. Нормативные параметры артериального давления у юных элитных атлетов при пробе с дозированной физической нагрузкой. *Педиатрия* 2015; 94(2):102–105. [Makarov L.M., Fedina N.N., Komolyatova V.N., Besportochny D.A., Kiselyova I.I. Standard parameters of arterial pressure at young elite athletes in case of test with the dosed physical activity. *Pediatriya* 2015; 94(2): 102–105. (In Russ)]
16. Шарыкин А.С., Субботин П.А., Павлов В.И., Бадтиева В.А., Трунина И.И., Попова Н.Е., Шильковская Е.В. Эхокардиографический скрининг детей и подростков при допуске к занятиям спортом. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 1: 71–79. [Sharykin A.S., Subbotin P.A., Pavlov V.I., Badtiyeva V.A., Trunina I.I., Popova N.E., Shilykovskaya E.V. Echocardiographic screening of children and teenagers at the admission to sports activities. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2016; 1: 71–79. (In Russ)]
17. Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Урзьева А.Н., Балашов В.П., Ивянская Н.В., Шекина Н.В. Опыт применения метаболических кардиопротекторов в детской спортивной медицине. *Рос кардиол журн* 2011; 5 (91): 52–58. [Balykova L.A., Ivyanskiy S.A., Urzyaeva A.N., Balashov V.P., Ivyanskaya N.V., Shchyokina N.V. Experience of application of metabolic cardioprotectors in children's sports medicine. *Ros kardiolog zhurn* 2011; 5(91): 52–58. (In Russ)]
18. Макаров Л.М. Внезапная сердечная смерть и остановка сердца во время проведения футбольных матчей. Мнения международных экспертов. *Медицина экстремальных ситуаций* 2016; 4(58): 58–62. [Makarov L.M. Sudden warm death and cardiac arrest during football matches. Opinions of the international experts. *Meditsina ehkstremaal'nykh situatsij* 2016; 4(58): 58–62. (In Russ)]

Поступила 27.02.17

Received on 2017.02.27

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

The author declares no financial or any other support / conflict of interest, which should be reported.

Грудное вскармливание в Удмуртии: прошлое и современность

Р.Р. Кильдиярова

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России»

Breastfeeding in Udmurtia: Past and Present

R.R. Kildiyarova

Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

Представлен экскурс в историю естественного вскармливания на примере традиции питания детей Удмуртии и отражены современные требования Всемирной организации здравоохранения по сохранению грудного вскармливания. Семейные обряды удмуртов, поддерживающие беременную и кормящую женщину, высокая распространенность свободного грудного вскармливания способствовали снижению инфекционной заболеваемости и смертности. Положительное влияние на лактацию оказывал физиологический вид переноски детей-удмуртов. Современные научные исследования показывают, что естественное вскармливание младенцев материнским молоком — идеальный вид питания, обладающий многочисленными преимуществами для ребенка и матери. Следовательно, должна быть коллективная социальная ответственность общества за поддержку грудного вскармливания и кормящих матерей.

Ключевые слова: дети, грудное вскармливание, Удмуртия, Всемирная организация здравоохранения.

Для цитирования: Кильдиярова Р.Р. Грудное вскармливание в Удмуртии: прошлое и современность. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(2): 12–16. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-12-16

The article presents an excursion into the history of breastfeeding by the example of children's eating patterns in Udmurtia and highlights the current requirements of the World Health Organization for breastfeeding maintenance. The Udmurts' familial rites supporting a pregnant and lactating woman and the high prevalence of free breastfeeding have contributed to a decrease in infectious morbidity and mortality rates. The physiological type of carrying Udmurt babies has a positive effect on lactation. The current researches indicate that breastfeeding is the ideal diet that has numerous benefits to baby and mother. Therefore, there must be a collective social responsibility for supporting breastfeeding and lactating mothers.

Key words: children, breastfeeding, Udmurtia, World Health Organization.

For citation: Kildiyarova R.R. Breastfeeding in Udmurtia: Past and Present. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(2): 12–16 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-12-16

Современные научные исследования подтверждают, что естественное вскармливание младенцев материнским молоком остается идеальным видом питания, способным обеспечить оптимальное развитие ребенка и адекватное состояние его здоровья [1–3]. В специальном выпуске журнала Lancet (Vol. 387) в январе 2016 г. опубликованы статьи, подводящие итоги современных научных исследований о значении грудного вскармливания для здоровья матери и ребенка, а также данные по эпидемиологии грудного вскармливания по странам мира [4–6]. В этих материалах приводятся такие цифры: грудное вскармливание может предотвратить ежегодно 823 000 случаев смерти среди детей первых пяти лет жизни и 20 000 случаев смерти от рака молочной железы у женщин. Отмечается коллективная социальная ответственность общества за поддержку грудного вскармливания и кормящих матерей [4, 7].

В прошлые века Россия, в том числе Удмуртия, характеризовалась крайне высокой смертностью детей до 1 года жизни, что было одной из основных причин

высокого уровня смертности в стране в целом [8–10]. Снижение заболеваемости и смертности детей раннего возраста громадное и одно из наиболее существенных достижений современной медицины. Бесспорно, условием, без которого невозможно развитие и нормальная сопротивляемость организма ребенка, является естественное вскармливание.

Семейные обряды удмуртов. От чего зависел статус женщины на протяжении многих веков? В первую очередь от способности родить как можно больше детей. Жизнь в браке, создание семьи удмурты считают естественным состоянием человека и обязательным его долгом [11]. Исследователи второй половины XIX века отмечают у удмуртов наличие больших семей; любая молодая пара начинала свою жизнь в недрах родительской семьи, под ее опекой и контролем [12–14]. Многолюдные, в 3–4 поколения, многодетные семьи обладали большим воспитательным потенциалом, нежели малые (родители—дети) или неполные (без брачной пары). Семья не мыслилась без детей. В народе говорили, что бездетные супруги — сироты. Поэтому еще на свадьбе удмурты совершали ряд действий, которые, по религиозному мнению их исполнителей, должны были обеспечить деторождение. Удмуртами приносилось много жертв и соверша-

© Кильдиярова Р.Р., 2017

Адрес для корреспонденции: Кильдиярова Рита Рафгатовна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней с курсом поликлинической педиатрии Ижевской государственной медицинской академии 426034 Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

лось много молений, чтобы боги дали детей и сохранили им здоровье и жизнь [15–17].

Большинство удмурток остерегались от заблаговременного приготовления всего необходимого для новорожденного, так как считалось, что ребенок «жить не будет», поэтому обычно ограничивались шитьем всего 2–3 рубашек и нескольких пеленок. Любопытно, что это суеверие оказалось живучим и даже сегодня в Удмуртской республике многие молодые женщины по совету старших опасаются запастись детским приданым до родов. Обряды, связанные с рождением ребенка, у удмуртов формировались и развивались под влиянием условий жизни и их религиозных представлений [16, 18].

Питание детей-удмуртов. Уход за ребенком в первые годы его жизни лежал на матери: она кормила, ухаживала, следила за соблюдением элементарных гигиенических норм, но нередко ребенок отдавался на попечение бабушек или старших детей [19]. Рациональным, спасающим детей от инфекционных заболеваний и смертности, являлось поголовное вскармливание их грудью. Кормился грудью младенец по крику, т.е. осуществлялось свободное вскармливание, так же как и сейчас, согласно требованиям Всемирной организации здравоохранения [1, 4]. При длительной гипогалактии, а также в случае болезни матери обращались к помощи посторонних женщин, кормящих грудью своих детей. Коровьим молоком удмурты детей в первые месяцы жизни, как правило, не кормили, если иногда это случалось, то использовалось цельное кипяченое молоко [19–21].

В своем отчете земству о смертности от дизентерии в 1881 г. врач северного участка Глазовского уезда

Н.П. Рычков писал: «Поистине печальную картину представляют из себя дети в деревне. Русские женщины оставляют грудных детей своих дома на попечение мало-летних нянь. Оставляют подолгу без всякой пищи и питья. И тут они, тревожимые разного рода насекомыми, брошенные без всякого призора своим малоопытным няньками, кричат и плачут, выбиваясь из сил. Если и имеют эти дети что-нибудь заменяющее им пищу — это или соска из холста с жеванным ржаным хлебом, или прокисший коровий сосок, повязанный на пустой коровий рог. Вот где одна из главных причин кровавого поноса! Однако вотское население значительно меньше пострадало от этой болезни и именно потому, что в рабочее время они и всех своих детей и взрослых и грудных берут с собой в поле и там последних матери кормят грудью» [22].

Взаимосвязь способов переноски младенцев с грудным вскармливанием. Удмуртка-мать не оставляла своего грудного ребенка дома: шла ли она в гости или на работу в поле. Транспортировались дети на любые расстояния в особых колыбельках, подвешиваемых на спину матери. У северных удмуртов она называется «мучко», представляет из себя коробок, сплетенный на бересты, глубиной около 20 см (рис. 1) [9–11]. В поле эти колыбельки помещались в тень между снопами или за стогами сена. Около ребенка оставляли «няньку» 4–6 лет. В теплую нежаркую погоду дети в этих колыбельках на свежем воздухе чувствовали себя великолепно, были спокойны, спали, мало отрывали мать от работы. С момента, когда ребенок начинал хорошо сидеть, мать сажала его в «ныпъет» (холщовые носилки, к углам которых пришиты сплетенные из тонких ниток или бечевки тесьмообразные лямки), согласно современной терминологии, — слинг [23] (рис.2).

В 2016 г. нами осуществлена оценка влияния физиологического метода ношения младенцев на лактацию, качество и продолжительность грудного вскармливания. Проведено анкетирование 1145 родителей центра слингоношения России (группа наблюдения) и анализ 60 карт — формы 026/у-2000 организованных детей, родители которых не использовали слинги (контроль) [24]. Получены следующие результаты: при слингоношении грудное вскармливание получали 91,5% детей, искусственное — 1,6%, смешанное — 6,9%; в контрольной группе на естественном вскармливании было 75% младенцев, искусственным — 10%, смешанном — 15% ($p < 0,001$). Заметим, что 33,5% младенцев при слингоношении удалось вернуть к грудному вскармливанию. Это свидетельствует, что данный вид переноски способствует увеличению лактации кормящей матери.

Рис. 1. Детская заплечная берестяная люлька (мучко) северных удмуртов, начало XX века (галерея этнических фотографий музея Алнашского района Удмуртской республики. Фото неизв. автора).

Fig. 1. Children's backpack birch bark cradle (muchko) Northern Udmurts, the beginning of the XX century (Gallery of the National Museum of Ethnic photos Alnashsky District Udmurt Republic. Photo by unknown author).



Рис. 2. Современный слинг-шарф (фото из коллекции 2016 г. НП «Лиги Слингоконсультантов» России).

Fig. 2. Modern Sling-scarf (photos from the collection of 2016 NP «Slingokonsultants League» of Russia).

Большинство женщин (96,5%) кормят грудью ребенка в слинге вертикально, что, возможно, способствует уменьшению срыгиваний, приливам грудного молока у каждой второй матери (66,8%). Следовательно, можно говорить о положительном влиянии слинга на лактацию и о рекомендациях по использованию кормящими матерями исторически сложившегося физиологического вида переноски их детей с целью продления и даже возврата естественного вскармливания.

В настоящее время, как правило, неизменным остается то, что веками воспитывалось, прививалось и прочно закрепилось в менталитете удмуртского народа: длительное грудное вскармливание и исторически сложившийся физиологический метод переноски грудных детей — ныпъет (слинг), оказывающий положительное влияние на лактацию кормящей матери.

Кормление грудью в XXI веке: механизмы и пожизненный эффект. Грудное вскармливание детей делает мир более здоровым и умным — таковы выводы новой серии публикаций Lancet (2016). Несмотря на высокую доказательную базу установленных преимуществ грудного вскармливания [4, 25, 26], оно по сей день нуждается в мерах поддержки на многих уровнях: от правовых и политических директив, социальных отношений и в области здравоохранения.

Краткосрочные преимущества естественного вскармливания включают снижение младенческой смертности и инфекционных заболеваний, сохраняющиеся на втором году жизни ребенка [27, 28]; защитный эффект против диареи и пневмонии [29], отита у детей до двух лет [30]. Метаанализ шести исследований показал, что грудное вскармливание связано со снижением на 36% внезапной младенческой смертности [27, 31]. Акт сосания груди матери оказывает благоприятное влияние на правильное развитие челюстно-лицевого скелета, речевого аппарата [32]. Ребенок меньше плачет, лучше спит, отличается более высокой двигательной активностью, реже наблюдаются младенческие кишечные колики, быстрее формируются положительные эмоции, создается чувство защищенности.

Четких доказательств защитного эффекта против аллергических заболеваний нет, и имеются слабые доказательства снижения заболеваемости бронхиальной астмой [33].

Долгосрочные выгоды вскармливания грудью включают в себя снижение риска избыточной массы или ожирения [34–36] и развития диабета (типы 1 и 2), риска развития артериальной гипертензии и атеросклероза [37, 38]. Грудное вскармливание последовательно ассоциируется с более высоким умственным развитием и интеллектом детей, на 1–2 мес раньше происходит развитие корковых анализаторов и двигательных навыков, формирование условных рефлексов [39–41].



Грудное вскармливание оказывает *влияние на мать*: уменьшаются интервалы между родами через более длительные периоды аменореи (лактационная аменорея) [42]; имеется взаимосвязь между грудным вскармливанием и снижением массы женщины в послеродовом периоде [43]. Полноценное функционирование молочной железы — средство профилактики рака груди и яичников. Доказаны более низкие показатели частоты рака молочной железы и их снижение на 6% за каждые 12 месяцев грудного вскармливания в жизни женщины, что может уменьшить риск развития рака яичников и сахарного диабета [44].

Таким образом, грудное вскармливание обеспечивает многочисленные краткосрочные и долгосрочные медицинские, экономические и экологические преимущества для детей и женщин [45].

Метаанализ мероприятий в системах здравоохранения предполагает, что многое можно сделать для улучшения практики грудного вскармливания. Эффективным способом, увеличивающим частоту грудного вскармливания на 66% (а исключительно грудного вскармливания на 49%) [46, 47], является индивидуальное консультирование, непосредственная поддержка грудного вскармливания при родах и в послеродовом периоде в лечебно-профилактических учреждениях.

Следует подчеркнуть три руководящих принципа поддержки грудного вскармливания в неонатальных отделениях медицинского учреждения:

- оказание медицинской помощи матери по индивидуальному принципу с учетом конкретной ситуации;
- создание обстановки поддержки семьи в выхаживании младенца, организация семейных центров;

- гарантия преемственности в оказании непрерывной медицинской помощи на пре-, пери- и постнатальном уровнях [46, 48].

Женское молоко — это «золотой стандарт» оптимального питания, отработанный тысячелетней эволюцией. Безусловно, важно следование национальным российским традициям грудного вскармливания. Влияние социокультурной среды на питание детей-удмуртов способствует и по сей день снижению

младенческой заболеваемости и смертности. Знание этого исторического факта может помочь в осмыслении современного положения науки о питании детей. Внедрение принципов охраны и поддержки грудного вскармливания окажет положительное влияние на решение матери кормить малыша грудью и будет способствовать увеличению распространенности естественного вскармливания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Michaelsen K.F., Weaver L., Branca F., Robertson A.* Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста. Методические рекомендации для Европейского региона ВОЗ с акцентом на республики бывшего Советского Союза. Региональные публикации Всемирной организации здравоохранения, Европейская серия №87. Дания 1981; 38. [Michaelsen K.F., Weaver L., Branca F., Robertson A. Feeding and nutrition of infants and young children. Guidelines for the WHO European Region with the emphasis on the former Soviet Union. Regional Publications of the World Health Organization, European Series №87. Denmark 1981; 38. (in Russ)]
2. *Легонькова Т.И., Матвеева Е.В., Войтенкова О.В., Штыкова О.Н.* Влияние различных видов вскармливания на соматическую и инфекционную заболеваемость детей первого года жизни. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2016; 15(2): 32–35. [Legonkova T.I., Matveeva E.V., Voytenkova O.V., Shtykova O.N. Influence of various types of feeding on somatic and infectious disease of infants. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii 2016; 15(2): 32–35. (in Russ)]
3. *Гурова М.М.* Современные подходы к питанию детей. М: МедЭкспертПресс 2007; 147 [Gurova M.M. Modern approaches to child nutrition. Moscow: MedEkspertPress, 2007; 147. (in Russ)]
4. *Victora C.G., Bahl R., Barros Aluisio J.D., Franca Giovanni V.A., Horton S., Krasevec J., Murch S., Sankar M.J., Walker N., Rollins N.C.* Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. The Lancet 2016; 387: 475–490.
5. *Rollins N.C., Bhandari N., Hajeebhoy N., Horton S., Lutter C.K., Martines J.C., Piwoz E.G., Richter L.M., Cesar G.V.* Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? The Lancet 2016; 387: 491–502.
6. *Hansen K.* Breastfeeding: a smart investment in people and economies. (Comment). Lancet 2016; 387: 416.
7. *Абольшан Л.В.* 25 лет инициативе ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница, доброжелательная к ребенку»: основные итоги, извлеченные уроки и перспективы развития в России. Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Грудное вскармливание в современном мире» 12–14 октября 2016; 7–11. (Abolyan L.V. 25 years of the initiative of WHO / UNICEF «Hospital Baby Friendly»: the main outcomes, lessons learned and perspectives of development in Russia. Materials of the II All-Russian scientific-practical conference with international teaching-pation «Breastfeeding in the modern world» 12-14 October 2016; 7–11. (in Russ)]
8. *Пенкина Н.И., Лисовая И.И., Салтыкова Н.С.* Особенности демографических показателей России XX–XXI века. Консилиум 2016; 2: 79–83. [Penkina N.I., Lisovaya I.I., Saltykova N.S. Features long-demographic exponent Russia XX-XXI centuries. Consilium 2016; 2: 79–83. (in Russ)]
9. *Жернаков М.* Вскармливание и уход за грудным ребенком. Ижевск: «Удгиз» 1935; 44. [Zhernakov M. Nutrition and infant care. Izhevsk: «Ud-giz», 1935; 44. (in Russ)]
10. *Никитина Г.А.* Из истории изучения народной медицины удмуртов. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. Ижевск 2015; 37–42. [Nikitina G.A. From the history of the study of folk medicine of Udmurts. Health, demography, ecology of the Finno-Ugric peoples. Izhevsk 2015; 37–42. (in Russ)]
11. *Пименов В.В., Христоролюбова Л.С.* Удмурты. Ижевск: «Удмуртия» 1976; 78. [Pimenov V.V., Khristolyubova L.S. Udmurts. Izhevsk: «Udmurtia», 1976; 78. (in Russ)]
12. *Никитина Г.А.* Семья. Народная педагогика удмуртов. Ижевск 1997; 14–45. [Nikitina G.A. Family. Folk pedagogy of Udmurts. Izhevsk 1997; 14–45. (in Russ)]
13. *Христоролюбова Л.С.* Семейные обряды удмуртов (традиции и процессы обновления). Ижевск: «Удмуртия» 1984; 128. [Khristolyubova L.S. Family rites of Udmurts (tradition and renewal processes). Izhevsk: «Udmurtia» 1984; 128. (in Russ)]
14. *Островский Д.Н.* Вотяки Казанской губернии. Труды общества естествоиспытателей при Казанском университете. Казань 1874; 4(1): 48. [Ostrovsky D.N. Votyaks of Kazan province. Trudy obshhestva estestvoispytatelej pri Kazanskom universitete 1874; 4(1): 48. (in Russ)]
15. *Васильев И.* Обзорение языческих обрядов, суеверий и верований вотяков Казанской и Вятской губерний. Казань 1906; 5: 343. (Vasiliev I. Review of pagan rituals, superstitions and beliefs of Votyaks in Kazan and Vyatka provinces. Kazan 1906; 5: 343. (in Russ)]
16. *Харузина В.Н.* Программа для собирания сведений о родильных и крестильных обрядах у русских и инородцев. Этнографическое обозрение 1904; 4: 131. [Kharuzina V.N. The program for the collection of information on maternity and baptismal ob ranks in Russian and foreigners. Etnograficheskoe obozrenie 1904; 4: 131. (in Russ)]
17. *Чайников К.П. (Кузубай Герд).* Человек и его рождение у восточных финнов. Хельсинки 1993; 10–75. [Chainikov K.P. (Kuzebay Gerd) Man and His birth in the eastern Finns. Helsinki 1993; 10–75. (in Russ)]
18. *Айхенвальд А.Ю., Петрухин В.Я., Хелимский Е.А.* К реконструкции мифологических представлений финно-угорских народов. Балто-славянские исследования. М 1982; 163–192. (Eichenwald A.Yu., Petruhin V.J., Helimski E.A. By the reconstruction of the mythological-ray representations of the Finno-Ugric peoples. Balto-Slavic studies, Moscow 1982; 163–192. (in Russ)]
19. *Жернаков М.* Вскармливание и уход за грудным ребенком. Ижевск: «Удгиз» 1935; 44. (Zhernakov M. Nutrition and infant care. Izhevsk: «Ud-giz» 1935; 44. (in Russ)]
20. *Перевошичкова А.И.* Как воспитать здорового ребенка. Ижевск: «Удмуртгосиздат» 1952; 40. [Perevoshchikova A.I. How to raise a healthy child. Izhevsk: «Udmurtgosizdat» 1952; 40. (in Russ)]
21. *Смирнов И.Н.* Вотяки. Казань 1890; VIII (2): 223. [Smirnov I.N. Votyaks. Kazan 1890; VIII (2): 223. (in Russ)]
22. *Рычков Н.П.* Журнал или дневные записки путешествия капитана Рычкова по разным провинциям Российского

- государства в 1769 и 1770 гг. СПб 1881; I: 163. [Rychkov N.P. The magazine or daily travel notes Captain Rychkova at times nym provinces of the Russian state in 1769 and 1770. SPb 1881; I: 163. (in Russ)]
23. Blois M. Baby wearing. Pharmasoft Publishing, 2005; 78.
 24. Кильдиярова Р.Р., Сергиенко Е.В., Гаприндашвили Е.Г., Углова Д.Ф. Взаимосвязь способов переноски младенцев с грудным вскармливанием. Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Грудное вскармливание в современном мире» 12–14 октября 2016; 56–57. [Kildiyarova R.R., Sergienko E.V., Gaprindashvili E.G., Uglova D.F. Interconnection methods carrying babies with breastfeeding. Materials of the II All-Russian scientific-practical conference with international teaching-pation «Breastfeeding in the modern world» 12–14 October 2016; 56–57. (in Russ)]
 25. Renfrew M.J., McCormick F.M., Wade A., Quinn B., Dowswell T. Support for healthy breastfeeding mothers with healthy term babies. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; 5: 689–702.
 26. Horta B.L., Victora C.G. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review. Geneva: World Health Organization 2013; 67.
 27. Sankar M.J., Sinha B., Chowdhury R., Bhandari N., Taneja S., Martinez J., Bahl R. Acta Paediatr 2015; 104(467): 3–13. DOI: 10.1111/apa.13147.
 28. WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. Lancet 2000; 355: 451–455.
 29. Horta B.L., Victora C.G. Short-term effects of breastfeeding: a systematic review of the benefits of breastfeeding on diarrhea and pneumonia mortality. Geneva: World Health Organization, 2013; 147–158.
 30. Bowatte G., Tham R., Allen K.J., Tan D.J., Lau M., Dai X., Lodge C.J. Breastfeeding and childhood acute otitis media: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr 2015; 104: 85–95. DOI: 10.1111/apa.13151.
 31. Kontis V., Mathers C.D., Rehm J., Stevens G.A., Shield K.D., Bonita R., Riley L.M., Poznyak V., Beaglehole R., Ezzati M. Contribution of six risk factors to achieving the 25×25 non-communicable disease mortality reduction target: a modeling study. Lancet 2014; 384: 427–437. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60616-4.
 32. Peres K.G., Cascaes A.M., Nascimento G.G., Victora C.G. Effect of breastfeeding on malocclusions: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr 2015; 104: 54–61. DOI: 10.1111/apa.13103.
 33. Lodge C.J., Tan D.J., Lau M., Dai X., Tham R., Lowe A.J., Bowatte G., Allen K.J., Dharmage S.C. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr 2015; 104: 38–53. DOI: 10.1111/a.
 34. Giugliani E.R., Horta B.L., de Mola C.L., Lisboa B.O., Victora C.G. Effect of breastfeeding promotion interventions on child growth: a systematic review and meta-analyses. Acta Paediatr 2015; 104: 20–29. DOI: 10.1111/apa.13160.
 35. Owen C.G., Martin R.M., Whincup P.H., Davey-Smith G., Gillman M.W., Cook D.G. The effect of breastfeeding on mean body mass index throughout life: a quantitative review of published and unpublished observational evidence. Am J Clin Nutr 2005; 82: 1298–1307.
 36. Kramer M.S., Matush L., Vanilovich I., Platt R.W., Matush L., Igumnov S. et al. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial. Am J Clin Nutr 2007; 86: 1717–1721. DOI: 10.1001/archpsyc.65.5.578.
 37. Horta B.L., Loret de Mola C., Victora C.G. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure, and type-2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. 2015; 104: 30–37. DOI: 10.1111/apa.13133.
 38. Aune D., Norat T., Romundstad P., Vatten L.J. Breastfeeding and the maternal risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014; 24: 107–115. DOI: 10.1016/j.numecd.2013.10.028.
 39. Horta B.L., Loret de Mola C., Victora C.G. Breastfeeding and intelligence: systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr 2015; 104: 14–19. DOI: 10.1111/apa.13139.
 40. Kramer M.S., Aboud F., Mironova E., Vanilovich I., Platt R.W., Matush L. et al, and the Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) Study Group. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. Arch Gen Psychiatry 2008; 65: 578–584. DOI: 10.1001/archpsyc.65.5.578.
 41. Richards M., Hardy R., Wadsworth M.E. Long-term effects of breast-feeding in a national birth cohort: educational attainment and midlife cognitive function. Public Health Nutr 2002; 5: 631–635.
 42. Chowdhury R., Sinha B., Sankar M.J., Taneja S., Bhandari N., Rollins N., Bahl R., Martinez J. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr 2015; 104: 96–113. DOI: 10.1111/apa.13102.
 43. Neville C.E., McKinley M.C., Holmes V.A., Spence D., Woodside J.V. The relationship between breastfeeding and postpartum weight change – a systematic review and critical evaluation. Int J Obes (Lond) 2014; 38: 577–590. DOI: 10.1038/ijo.2013.132.
 44. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet 2002; 360: 187–95.
 45. Кильдиярова Р.Р. Питание здорового и больного ребенка. 2-е изд. исправл. и дополн. М.: МЕДпресс-Информ 2015; 128. [Kildiyarova R.R. Eating healthy and sick child. 2nd ed. correcting and to the full. Moscow: MEDpress-Inform 2015; 128. (in Russ)]
 46. Davanzo R., Brovedani P., Travan L., Kennedy J., Crocetta A., Sanesi C., Strain T., De Cunto A. Intermittent Kangaroo Mother Care: A NICU Protocol. J Hum Lact 2013; 29(3): 332–338. DOI: 10.1177/0890334413489375.
 47. Oakley L.L., Henderson J., Redshaw M., Quigley M.A. The role of support and other factors in early breastfeeding cessation: an analysis of data from a maternity survey in England. BMC Pregnancy Childbirth 2014; 14: 88. DOI: 10.1186/1471-2393-14-88.
 48. Nyqvist K.H., Hagqvist A.P., Hansen M.N., Kylberg E., Frandsen A.L., Maastrup R., Ezeonodo A., Hannula L., Haiek L. Expansion of the Baby-Friendly Hospital Initiative Ten Steps to Successful Breastfeeding into Neonatal Intensive Care: Expert Group Recommendations. J Hum Lact 2013; 29(3): 300–309. DOI: 10.1177/0890334413489775.

Поступила 16.01.17

Received on 2017.01.16

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

The author declares no financial or any other support / conflict of interest, which should be reported.

Кожные проявления сахарного диабета у детей

М.П. Лимаренко

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

Cutaneous manifestations of diabetes mellitus in children

М.Р. Lymarenko

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

Поражения кожи при сахарном диабете могут быть обусловлены метаболическими расстройствами, а также развиваться вследствие инъекций инсулина, в результате присоединения инфекции либо при синдромальных формах сахарного диабета. К поражениям кожи, обусловленным метаболическими нарушениями, относятся: диабетическая дерматопатия, диабетический пузырь, липоидный некробиоз, кольцевидная гранулема, эруптивные ксантомы, склередема, витилиго.

Нередко у детей и подростков, больных сахарным диабетом, встречаются инфекционные поражения кожи, такие как кандидоз кожи и слизистых (стоматит, вагинит, онихомикоз, паронихия, заеда, кандидоз кожных складок и межпальцевых промежутков), бактериальные инфекции кожи. К последствиям инъекций инсулина относятся постинъекционные липодистрофии, инсулиновые отеки и аллергические реакции.

Раннее направление к дерматологу способствует выявлению кожных изменений при диабете на начальной стадии и назначению своевременной комплексной терапии.

Ключевые слова: дети, кожа, сахарный диабет, липоидный некробиоз, кольцевидная гранулема, эруптивные ксантомы, склередема, витилиго.

Для цитирования: Лимаренко М.П. Кожные проявления сахарного диабета у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(2): 17–21. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–2–17–21

Skin lesions in diabetes mellitus may be caused by metabolic disorders and develop due to insulin injections as a result of concurrent infection or in syndromic forms of diabetes. The skin lesions caused by metabolic disorders include diabetic dermopathy, diabetic bladder, necrobiosis lipoidica, granuloma annulare, eruptive xanthomas, scleroderma, and vitiligo.

Children and adolescents with diabetes mellitus have frequently skin infections, such as cutaneous and mucosal candidiasis (stomatitis, vaginitis, onychomycosis, paronychia, perleche, and candidiasis of skin folds and interdigital spaces), and bacterial skin infections. The sequels of insulin injections include post-injection lipodystrophies, swelling, and allergic reactions.

Early referral to a dermatologist assists in identifying skin changes in the early stage of diabetes and in using timely combination therapy.

Key words: children, skin, diabetes mellitus, necrobiosis lipoidica, granuloma annulare, eruptive xanthomas, scleroderma, vitiligo.

For citation: Lymarenko M.P. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(2): 17–21 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–2–17–21

Известно, что многие эндокринные заболевания сопровождаются поражением кожи. Если это поражение вызвано исходным гормонально-метаболическим дефектом, оно проявляется уже на ранних стадиях заболевания и служит важным диагностическим признаком. Поражение кожи может возникать вследствие вторичных метаболических нарушений как осложнение основного заболевания или быть осложнением лечения [1–3].

Сахарный диабет – группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является следствием недостаточности секреции инсулина или нарушения чувствительности к инсулину или обоих этих факторов. В мире насчитывается 175 млн человек, больных сахарным диабетом. По прогнозам ВОЗ, к 2025 г. количество больных возрастет и составит более 337 млн человек. В последние годы отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом среди детей (особенно моложе 5 лет) и подростков [1, 2].

© Лимаренко М.П., 2017

Адрес для корреспонденции: Лимаренко Марина Петровна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии Донецкого национального медицинского университета 83003 Украина, Донецк, пр. Ильича, д. 16.

Поражения кожи при сахарном диабете могут быть обусловлены метаболическими расстройствами, а также развиваться вследствие инъекций инсулина, в результате присоединения инфекции либо при синдромальных формах сахарного диабета [2, 3]. К поражениям кожи, обусловленным метаболическими нарушениями, относятся: диабетическая дерматопатия, диабетический пузырь, липоидный некробиоз, кольцевидная гранулема, эруптивные ксантомы, склередема, витилиго [3–5].

Диабетическая дерматопатия представляет собой округлые атрофические, красновато-коричневые пятна диаметром до 1 см, локализирующиеся чаще на передней поверхности голеней. Заболевание начинается с папулезных высыпаний. Ведущую роль в патогенезе играет микроангиопатия, а при биопсии выявляют утолщение базальной мембраны капилляров.

Диабетические пузыри (bullous diabetorum) возникают внезапно, без предшествующего воспаления и достигают больших размеров. Преимущественная их локализация — конечности. Гистоморфологически выявляют субэпидермальные или внутридермальные

полости, акантолиз отсутствует. Возможно изъязвление пузырей.

Липоидный некробиоз чаще представлен желтоватыми восковидными бляшками с четкими границами, достигающими в размерах нескольких сантиметров и локализованными на передней поверхности голени. Поверхность бляшек лоснящаяся, сквозь атрофированный эпидермис видны расширенные и извитые сосуды дермы. По периферии бляшки окружены возвышающимся красноватым валиком. Возможно изъязвление. Гистоморфологическая картина напоминает кольцевидную гранулему и ревматоидные узелки: некробиоз соединительной ткани, воспалительный инфильтрат вокруг кровеносных сосудов, пролиферация эндотелия. С. Bonura и соавт. [6] отмечают, что липоидный некробиоз является редким хроническим гранулематозным дерматитом. Этиология и патогенез этого заболевания до сих пор неясны. Сахарный диабет — частая, но не единственная причина липоидного некробиоза.

Распространенность липоидного некробиоза составляет около 0,3–1,2% среди больных сахарным диабетом, большинство из них имеют сахарный диабет 1-го типа. Начало отмечается в среднем в возрасте 30 лет, женщины страдают чаще. Авторы приводят наблюдение 16-летней девушки, страдающей сахарным диабетом 1-го типа (длительность заболевания 15 лет), у которой появились эритематозные и подкожные узелковые поражения на нижних конечностях и в межлопаточной области. Была выполнена биопсия кожи (нижние конечности и межлопаточная область). Изменения в виде липоидного некробиоза были подтверждены на нижних конечностях. Меньшие повреждения кожи отмечались в межлопаточной области (признаки периваскулярного дерматита), что было расценено как ранняя стадия заболевания. Местное лечение с такролимусом привело к заметному улучшению состояния кожи.

V. Pătrașcu и соавт. [7] отметили, что изъязвления при липоидном некробиозе наблюдаются примерно в 20–25% случаев и, как правило, связаны с травмой. Авторы сообщили о подростке 17-лет, страдающем сахарным диабетом 1-го типа с возраста 2,5 года. Проявления липоидного некробиоза отмечались в течение последних шести месяцев. Кожные поражения были представлены эритематозными бляшками на голенях, некоторые с изъязвлениями. На основании клинических, гистоморфологических и параклинических обследований подростку были установлены следующие диагнозы: изъязвленный липоидный некробиоз, сахарный диабет 1-го типа, умеренная смешанная дислипидемия, ожирение I степени, кандидоз, юношеские акне. Через 2 мес лечения пентоксифиллином, сулодексидом, кетотифеном и местной терапии 0,2% гиалуроновой кислотой удалось добиться регресса двух из трех изъязвленных бляшек, а последняя стала поверхностной.

После терапии 0,5% флуокортолоном оставшейся бляшки отменялось улучшение через 2 нед.

С. Zaccone и соавт. [8] описали случай липоидного некробиоза у 12-летнего мальчика, у которого сахарный диабет был диагностирован в возрасте 1,5 лет. Первые проявления липоидного некробиоза были отмечены в возрасте 7 лет на задней поверхности левой голени. Три новых поражения появились в возрасте 8 лет на левой голени и на бедрах. В возрасте 12 лет очаги были представлены красноватыми пятнами с небольшой центральной атрофией. Гистоморфологическое исследование показало очаги дегенерации коллагена со склерозом, периваскулярный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и макрофагов.

Кольцевидная гранулема представляет собой множественные мелкие папулы, красновато-розовые или не отличающиеся по цвету от окружающей кожи, которые, располагаясь кольцами и полукольцами, образуют бляшки диаметром 1–5 см. Кольцевидная гранулема встречается не только у больных сахарным диабетом, однако при сахарном диабете высыпания всегда генерализованные.

M. Maschio и соавт. [9] указали, что сообщений о кольцевидной гранулеме в детском возрасте немного и ее этиология остается неясной. Доказана ее связь с сахарным диабетом 1-го типа и другими хроническими системными заболеваниями, такими как аутоиммунный тиреоидит и ревматоидный артрит. В литературе нет описаний педиатрических случаев одновременного сочетания кольцевидной гранулемы и нескольких аутоиммунных заболеваний. Авторы представили наблюдение за 5-летней девочкой, у которой был выявлен сахарный диабет 1-го типа, подтвержденный наличием аутоиммунных антител к бета-клеткам. Кроме того, по данным ультразвукового исследования щитовидной железы и в связи с наличием антител к тиреопероксидазе был диагностирован аутоиммунный тиреоидит. Через месяц наблюдения у ребенка появились эритематозные высыпания размером с монету, которые первоначально были локализованы на коже туловища, но вскоре распространились по всему телу. Биопсия кожи подтвердила диагноз кольцевидной гранулемы.

Эруптивные ксантомы представляют собой множественные красновато-желтые папулы. Они появляются у больных с тяжелым течением сахарного диабета и выраженной гипертриглицеридемией. В отличие от ксантом, наблюдающихся при семейной гиперхолестеринемии, ксантомы при сахарном диабете окружены розовой или красной каймой. Гистоморфологически это скопления ксантомных клеток — макрофагов, нагруженных липидами. Эруптивные ксантомы иногда возникают как реакция на травму (феномен Кебнера) и в этом случае располагаются линейно. После устранения дислипидемии эруптивные ксантомы исчезают.

В. Zabeen и соавт. [10] сообщили, что тяжелая гипертриглицеридемия может привести к отложению липидов в дерме (эруптивные ксантомы) и в сетчатке (lipemia retinalis). Авторы наблюдали 15-летнюю девочку с типичными симптомами сахарного диабета и поражением кожи, больше верхних и нижних конечностей. Кожные поражения были представлены желтыми папулами на разгибательных поверхностях рук и ног. Офтальмоскопическое обследование подтвердило наличие lipemia retinalis. Лабораторные исследования показали значительное повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови до 8869 мг/дл, холестерина — до 498 мг/дл. Глюкоза крови натощак 20,8 ммоль/л, через 2 ч после завтрака 50,5 ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} составил 14,6%.

Склередема (склередема Бушке) — редкое осложнение тяжелого сахарного диабета 1-го типа [2]. Склередема проявляется стойким отеком кожи и подкожной клетчатки, не оставляющим ямок при надавливании. Границы очагов поражения не выражены. Локализация — лицо, шея и верхняя часть туловища. При биопсии выявляют утолщение дермы с отеком и расщеплением коллагеновых волокон, отложение кислых гликозаминогликанов между пучками коллагена.

Следует отметить, что у больных сахарным диабетом 1-го типа нередко выявляется **витилиго** [2, 4]. J. Farhan и соавт. [11] указали, что витилиго остается заболеванием неизвестной этиологии. Отмечена его связь с другими аутоиммунными заболеваниями. Авторы исследовали уровень воспалительных маркеров, таких как фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-1 (ИЛ-1), в сыворотке крови пациентов с витилиго ($n=39$), сахарным диабетом 1-го типа ($n=37$) и витилиго-ассоциированным сахарным диабетом 1-го типа ($n=21$). В сыворотке крови последних определялись более высокие показатели уровня ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-1 по сравнению с пациентами с витилиго, сахарным диабетом 1-го типа и группой контроля ($n=42$). Примечательно, что в сыворотке крови больных с витилиго-ассоциированным сахарным диабетом 1-го типа уровень ИЛ-6 был значительно выше, чем ФНО и ИЛ-1. Авторы пришли к выводу о важности ИЛ-6 в патогенезе витилиго-ассоциированного сахарного диабета 1-го типа.

О связи витилиго с аутоиммунными заболеваниями, в частности сахарным диабетом 1-го типа, ревматоидным артритом, аутоиммунным тиреоидитом, псориазом, сообщили Z. Zhang и соавт. [12], S. Birlea и соавт. [13]. Кроме того, T. Narita и соавт. [14] обследовали 135 пациентов с генерализованным витилиго; аутоиммунные заболевания были обнаружены у 20,3% из них.

К поражениям кожи при сахарном диабете относят **постинъекционные липодистрофии**. Причины последних — кислый pH препаратов инсулина и местные иммунные реакции на компоненты пре-

парата. Чтобы предупредить постинъекционные липодистрофии, нужно часто менять места инъекций и иглы для введения инсулина, использовать только препараты человеческого инсулина [1, 2].

Вследствие инъекций инсулина возможно развитие **инсулиновых отеков и аллергических реакций**. A.N. Ouyirika и соавт. [15] показали, что инсулиновые отеки являются редким осложнением инсулинотерапии. Авторы представили наблюдение 15-летней нигерийской девушки с сахарным диабетом 1-го типа и очень низкой массой тела (29 кг), поступившей в отделение с признаками диабетического кетоацидоза. На 5-е сутки на нижних конечностях появились отеки, которые самостоятельно разрешились через 7 дней без какой-либо терапии. Проводилась дифференциальная диагностика с нефротическим синдромом, застойной сердечной недостаточностью, циррозом печени, которые были исключены. Авторы пришли к выводу, что появление отеков было связано с интенсификацией инсулинотерапии у больной диабетическим кетоацидозом и исходно очень низкой массой тела. Аналогичные наблюдения появления инсулининдуцированных отеков у детей с диабетическим кетоацидозом при интенсификации инсулинотерапии приводят P. Rostami и соавт. [16], A. Aravamudhan и соавт. [17]. A. Goturu и соавт. [18] сообщили о случае сочетания двух осложнений сахарного диабета 1-го типа у девочки-подростка: инсулиновых отеков и двусторонней катаракты.

Аллергическая реакция на инсулин является редким, но тяжелым и комплексным осложнением сахарного диабета [19]. C. Hasselmann и соавт. [20] приводят наблюдение 8-летнего мальчика, у которого через 3 мес после установления диагноза сахарного диабета 1-го типа и начала инсулинотерапии отмечалось появление в местах инъекций инсулина зудящих волдырей размером 1,5 см, сохранявшихся в течение нескольких дней. На протяжении 7 мес у мальчика наблюдалось два эпизода крапивницы через несколько секунд после инъекций инсулина. Для индукции толерантности к последнему успешно применялась непрерывная подкожная инфузия инсулина.

Нередко у детей и подростков, больных сахарным диабетом, встречаются инфекционные поражения кожи, такие как кандидоз кожи и слизистых: стоматит (молочница), вагинит, онихомикоз, паронихия, заеда, кандидоз кожных складок и межпальцевых промежутков. Бактериальные инфекции кожи, особенно стафилококковые — фолликулит, фурункулез, абсцессы — часто возникают при тяжелом сахарном диабете, особенно у больных сахарным диабетом 1-го типа. Редко, но встречаются тяжелые инфекции, вызываемые условно-патогенными грибами родов *Mucor* и *Rhizopus* (мукороз). Назоцеребральный мукороз может быстро привести к летальному исходу.

M. Shahzad и соавт. [21] обследовали 320 больных (174 мужчины и 146 женщин) сахарным диа-

бетом. Кожные проявления встречались у 91,2% пациентов: у 12 (34,3%) пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и 280 (98,2%) больных сахарным диабетом 2-го типа ($p < 0,001$). У пациентов с диабетом продолжительностью проявлений составила 80,6%, у пациентов с длительностью диабета более 5 лет — 98% ($p < 0,001$). Кожные поражения были представлены диабетической дерматопатией, диабетическими волдырями и грибковой инфекций. Авторы подчеркивают, что раннее направление к дерматологу может помочь обнаружить поражения кожи при диабете на начальной стадии и предотвратить инвалидизацию пациентов.

W. Fajre и соавт. [22] обследовали 26 больных сахарным диабетом 1-го типа, 75 больных сахарным диабетом 2-го типа и 17 женщин с гестационным диабетом. У 52% больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов были выявлены кожные поражения, причем у 56% пациентов заболевание длилось более 10 лет. Поражения кожи были представлены онихомикозом в 27% случаев, диабетической дерматопатией в 17%, макроангиопатиями в 15%. Не было найдено кожных проявлений у больных гестационным диабетом.

M. Pavlović и соавт. [23] обследовали 212 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (возраст от 2 до 22 лет, продолжительность диабета 1–15 лет). Диабет-ассоциированные поражения кожи были зарегистрированы у 81 (38%) больного. Приобретенный ихтиоз, липоидный некробиоз отмечались в 22% случаев. Грибковые инфекции диагностированы у 4,7% пациентов, фолликулярный кератоз — у 12%. Частота кожных реакций на инсулинотерапию была низкой — 2,7%.

Z. Wahid и соавт. [24] кожные проявления обнаружили у 82% больных сахарным диабетом. Наиболее распространенным кожным поражением была инфекция (49%). Необычной особенностью явилась высокая заболеваемость витилиго (10%) и локализованный зуд аногенитальной области (19%). Липоидный некробиоз, диабетические буллы и склередема Бушке в данном исследовании не были зарегистрированы.

Необходимо подчеркнуть, что к поражениям кожи при синдромах, включающих сахарный диабет, относятся: врожденная генерализованная липо-

дистрофия, синдром инсулинорезистентности типов А и В, а также гемохроматоз [1, 3].

Врожденная генерализованная липодистрофия (синдром Берардинелли–Сейпа) наследуется аутомно-рецессивно и характеризуется инсулинорезистентностью, гипергликемией, гипертриглицеридемией и усиленным обменом веществ. Заболевание проявляется сразу после рождения или на первом году жизни. Внешние признаки таких пациентов: атрофия жировой клетчатки по всему телу, лицо как бы обтянуто кожей, гипертрихоз, гиперпигментация (acanthosis nigricans), спланхномегалия, гипертрофия мышц. Такие же проявления могут быть и при приобретенной генерализованной липодистрофии.

Синдром инсулинорезистентности типа А встречается у молодых женщин и сопровождается дисфункцией яичников (избыточной продукцией андрогенов и недостаточной продукцией эстрогенов). Основные проявления синдрома — гирсутизм и acanthosis nigricans.

Синдром инсулинорезистентности типа В обусловлен антителами к рецепторам инсулина и проявляется гиперпигментацией.

Z. Kutlubay и соавт. [25] сообщили, что acanthosis nigricans можно рассматривать как кожный показатель резистентности к инсулину. Acanthosis nigricans часто ассоциирован с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, другими эндокринопатиями, злокачественными новообразованиями.

Гемохроматоз — аутомно-рецессивное наследственное заболевание, при котором в организме накапливается железо. Главное звено патогенеза — усиление всасывания железа в кишечнике. Характерны цирроз печени, поражение сердца (изменения на электрокардиограмме), сахарный диабет и выраженная гиперпигментация вследствие отложения меланина в базальном слое эпидермиса [4].

Заключение

Таким образом, поражения кожи при сахарном диабете у детей и подростков многообразны. Раннее направление к дерматологу способствует обнаружению изменений со стороны кожи при диабете на начальной стадии и назначению своевременного комплексного лечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М: Практика 2014; 442. [Federal clinical guidelines (protocols) on the management of children with endocrine diseases. I.I. Dedov, V.A. Peterkova (eds). Moscow: Praktika 2014; 442. (in Russ)]
2. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство. М: ГЭОТАР-Медиа 2013; 272. [Dedov I.I., Kuraeva T.L., Peterkova V.A. Diabetes in children and adolescents. Guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2013; 272. (in Russ)]
3. Эндокринология. Под ред. Н. Лавина. М: Практика 1999; 1128. [Endocrinology. N. Lavin (ed.). Moscow: Praktika 1999; 1128. (in Russ)]
4. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков. Фарматека 2010; (3): 7–14. [Dedov I.I., Peterkova V.A., Kuraeva T.L. Russian consensus on diabetes therapy in children and adolescents. Farmateka 2010; 3: 7–14. (in Russ)]

5. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков. Сахарный диабет 2010; Спецвыпуск: 1–8 [Dedov I.I., Peterkova V.A., Kuraeva T.L. Russian consensus on diabetes therapy in children and adolescents. Sakharnyj diabet 2010; Special: 1–8. (in Russ)]
6. Bonura C., Frontino G., Rigamonti A., Battaqlino R., Favalli V., Ferro G., Rubino C., Del Barba P., Pesapant F., Nazzaro G., Bonfanti R., Meschi F., Chiumello G. Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum: A pediatric case report. *Dermatoendocrinol* 2014; 6(1): 27790.
7. Pătrașcu V., Giurcă C., Ciurea R.N., Georgescu C.C., Ciurea M.E. Ulcerated necrobiosis lipoidica to a teenager with diabetes mellitus and obesity. *Rom J Morphol Embryol* 2014; 55(1): 171–176.
8. Zaccane C., Vignoli G.P., Vignati G., Borroni G. Necrobiosis lipoidica diabeticorum in children. Description of a case. *G Ital Dermatol Venereol* 1990; 125(5): 225–228.
9. Maschio M., Marigliano M., Sabbion A., Morandi A., Schena D., Colato C., Maffei C. A rare case of granuloma annulare in a 5-year-old child with type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis. *Am J Dermatopathol* 2013; 35(3): 385–387.
10. Zabeen B., Khaled Z., Nahar J., Baki A., Amin F., Akhter S., Azad K., Nahar N. Hypertriglyceridemia associated with eruptive xanthomas and lipemia retinalis in newly diagnosed diabetes mellitus. *Mymensingh Med J* 2013; 22(3): 591–595.
11. Farhan J., Al-Shobaili H.A., Zafar U., Salloom A., Meki A.R., Rasheed Z. Interleukin-6: a possible inflammatory link between vitiligo and type 1 diabetes. *Br J Biomed Sci* 2014; 71(4): 151–157.
12. Zhang Z., Xu S.X., Zhang F.Y., Yin X.Y., Yang S., Xiao F.L., Du W.H., Wang J.F., Lv Y.M., Tang H.Y., Zhang X.J. The analysis of genetics and associated autoimmune diseases in Chinese vitiligo patients. *Arch Dermatol Res* 2009; 301(2): 167–173.
13. Birlea S.A., Fain P.R., Spritz R.A. A Romanian population isolate with high frequency of vitiligo and associated autoimmune diseases. *Arch Dermatol* 2008; 144(3): 310–316.
14. Narita T., Oiso N., Fukai K., Kabashima K., Kawada A., Suzuki T. Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families. *Allergol Int* 2011; 60(4): 505–508.
15. Onyiriuka A.N., Ehirim F.A. Insulin-induced oedema in a patient with diabetes mellitus complicated by ketoacidosis. *Acta Med Indones* 2014; 46(4): 325–329.
16. Rostami P., Sotoudeh A., Nakhaeimoghadam M., Rabbani A., Rezaei N. Insulin edema in a child with diabetes mellitus type 1. *Turk J Pediatr* 2012; 54(3): 309–311.
17. Aravamudhan A., Gardner C., Smith C., Senniappan S. Insulin oedema in a child with newly diagnosed diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 2014; 173(5): 685–687.
18. Goturu A., Jain N., Lewis I. Bilateral cataracts and insulin oedema in a child with type 1 diabetes mellitus. *BMJ Case Rep* 2013; (1): 2013.
19. Neville K.A., Verge C.F., Wainstein B.K., Woodhead H.J., Ziegler J.B., Walker J.L. Insulin allergy desensitization with simultaneous intravenous insulin and continuous subcutaneous insulin infusion. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(4): 420–422.
20. Hasselmann C., Pecquet C., Bismuth E., Raverdy C., Sola-Gazagnes A., Lobut J.B., Carel J.C., Tubiana-Rufi N. Continuous subcutaneous insulin infusion allows tolerance induction and diabetes treatment in a type 1 diabetic child with insulin allergy. *Diabetes Metab* 2013; 39(2): 174–177.
21. Shahzad M., Robaee A., Shobaili H.A., Alzolibani A.A., Mars-hood A.A., Moteri B. Skin manifestations in diabetic patients attending a diabetic clinic in the Qassim region, Saudi Arabia. *Med Princ Pract* 2011; 20(2): 137–141.
22. Fajre W.X., Pérez L., Pardo J., Dreyse J., Herane M.I. Cross sectional search for skin lesions in 118 diabetic patients. *Rev Med Chil* 2009; 137(7): 894–899.
23. Pavlović M.D., Milenković T., Dinić M., Misović M., Daković D., Todorović S., Daković Z., Zecević R.D., Doder R. The prevalence of cutaneous manifestations in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(8): 1964–1967.
24. Wahid Z., Kanjee A. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Pak Med Assoc* 1998; 48(10): 304–305.
25. Kutlubay Z., Engin B., Bairamov O., Tüzün Y. Acanthosis nigricans: A fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol* 2015; 33(4): 466–470.

Поступила 27.01.17

Received on 2017.01.27

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

The authors declare no financial or any other support / conflict of interest, which should be reported.

Кисломолочные продукты в питании детей: профилактические и лечебные возможности использования

М.К. Бехтерева^{1,2}, В.В. Иванова¹, Н.В. Мухина²

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург;

²ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

Fermented dairy products in children' diet: Preventive and therapeutic possibilities of their use

М.К. Bekhtereva^{1,2}, V.V. Ivanova¹, N.V. Mukhina²

¹Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Biomedical Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia;

²Children's Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

Проанализированы профилактические и лечебные возможности использования кисломолочных пробиотических продуктов (детские творожки, йогурты, биолакты) при различных патологических состояниях у детей. Освещено их влияние на предотвращение развития респираторных и кишечных инфекций у детей различного возраста. Показано, что включение в комплексную терапию патологических состояний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, пробиотических штаммов с доказанной эффективностью (в том числе в виде кисломолочных пробиотических продуктов) значительно повышает эффективность эрадикационной терапии и предотвращает развитие антибиотикоассоциированной диареи. Обоснована необходимость использования кисломолочных продуктов в лечении инфекционных диарей.

Ключевые слова: дети, кисломолочные продукты, пробиотики.

Для цитирования: Бехтерева М.К., Иванова В.В., Мухина Н.В. Кисломолочные продукты в питании детей: профилактические и лечебные возможности использования. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(2): 22–29. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–2–22–29

The article analyzes the preventive and therapeutic possibilities of using probiotic fermented dairy products (baby curds, yoghurts, biolacts) in children with various pathological conditions. It outlines their effect in preventing respiratory and intestinal infections in children of different ages. Incorporation of probiotic strains with proven efficacy (including those as probiotic fermented dairy products) into the combination treatment of pathological conditions associated with *Helicobacter pylori* is shown to significantly increase the efficiency of eradication therapy and to prevent the development antibiotic-associated diarrhea.

Keywords: children, fermented dairy products, probiotics.

For citation: Bekhtereva M.K., Ivanova V.V., Mukhina N.V. Fermented dairy products in children' diet: Preventive and therapeutic possibilities of their use. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(2): 22–29 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–2–22–29

Профилактическая направленность была присуща отечественному здравоохранению на протяжении многих десятилетий, но с изменением социально-экономических условий в стране это направление отодвинулось на второй план. В настоящее время вновь огромное значение придается предотвращению болезней и патологических состояний, особенно в детском возрасте. Однако, к сожалению, за последние 20–30 лет в обществе изменилось отношение и к собственному здоровью, и к здоровью членов своей семьи, и восприятие информации, получаемой от медицинских работников или из официальных источников. На первое место в жизни человека стала выходить «успешность»,

соответствие некоторым «стандартам» поведения и внешности, а доверять свое здоровье больше принято интернет-источникам и советам, полученным в околomedических центрах. Все перечисленное привело к изменению образа жизни детей: участились отказы от соблюдения режима труда и отдыха; увеличилась доля детей, страдающих гиподинамией; широко распространились вегетарианство и веганство, но при этом постоянно растет потребление высококалорийных напитков и продуктов; произошел рост случаев расстройства пищевого поведения (от булимии до неврогенной анорексии); возросла доля детей, родители которых по разным мотивам отказываются от вакцинации. Вследствие этого создаются значимые угрозы общественному и индивидуальному здоровью, что необходимо преодолевать всему медицинскому сообществу.

Профилактика инфекционных и неинфекционных болезней делится на общественную и индивидуальную, неспецифическую и специфическую. Общественная неспецифическая профилактика включает постоянный санитарный надзор за питанием и водоснабжением, контроль за технологическим режимом обработки и хранения пищевых про-

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Бехтерева Мария Константиновна — к.м.н., ст. научн. сотр. отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России

Иванова Вера Васильевна — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, вед. научн. сотр. отдела интенсивной терапии неотложных состояний у детей Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России

197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

Мухина Наталья Владимировна — врач-педиатр приемного отделения Детской клинической больницы

194100 Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 6

дуктов, а также комплекс мероприятий, проводимых для профилактики инфекций с фекально-оральным механизмом передачи. Профилактические мероприятия в основном сводятся к улучшению социально-экономических и санитарно-гигиенических условий жизни населения, в том числе и обеспечению доброкачественной питьевой водой, обеззараживанию сточных вод, санитарной очистке населенных мест, совершенствованию гигиенических навыков населения.

Неспецифическая профилактика — методы, направленные на повышение защитных (реактивных) сил организма для противодействия проникающим в организм человека различным этиологическим агентам. Неспецифическая профилактика проводится постоянно как в предэпидемический период, так и непосредственно в период эпидемического подъема заболеваемости.

Индивидуальная профилактика (специфическая и неспецифическая) направлена непосредственно на макроорганизм и включает рациональное питание, достаточную двигательную активность в любом возрасте; отсутствие вредных привычек, включая зависимость от всемирной паутины и компьютерных игр; достойный уровень образования в соответствии с возможностями индивида и нахождение в благоприятной экологической обстановке.

По данным Всемирной организации здравоохранения, с 2012 г. неинфекционные заболевания стали причиной 63–68% всех случаев смерти по сравнению с 60% в 2000 г. Четыре основные причины смертности — сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, сахарный диабет и хронические заболевания легких. На инфекционные болезни, заболевания женщин и детей перинатального периода приходится до 23% смертей в мире. При этом известно, что полноценное рациональное питание — важное условие сохранения здоровья и высокой работоспособности как взрослых, так и детей, а также необходимое условие роста и развития. К сожалению, в нашей стране в последние десятилетия значительно изменилась структура питания населения, в том числе снизилось потребление молока и молочных продуктов в расчете на душу населения с 387 кг в год в 1990 г. до 235 кг в год в 2015 г. при необходимой норме потребления 320–340 кг в год [1].

Продукты из сквашенного молока применяются в питании людей многие тысячелетия. Использование кисломолочных продуктов являлось приоритетным направлением отечественной нутрициологии. Еще в начале XX века И.И. Мечниковым доказано благоприятное воздействие кисломолочных продуктов на организм человека, затем работами отечественных и зарубежных исследователей были расширены представления о механизмах действия этих продуктов (см. схему).

Кисломолочные продукты — это продукты, полученные при помощи ферментации молока или сливок заквасочными микроорганизмами, со снижением pH, коагуляцией белка и формированием соответствующего вкуса продукта. Кисломолочные продукты имеют ряд преимуществ перед пресным молоком: лучшее усвоение белка и снижение его антигенных свойств благодаря протеолитической активности кисломолочных бактерий или кефирных грибов; снижение уровня лактозы, так как микроорганизмы обладают лактазной активностью. Накапливающиеся при створаживании кислоты способствуют снижению pH кишечного содержимого, что важно для подавления патогенной и условно-патогенной флоры; стимуляции перистальтики кишечника; лучшему перевариванию белков, жиров и углеводов; оказывают иммуномодулирующее действие, в том числе стимулируют выработку цитокинов; приводят к активации нейтрофилов и макрофагов; повышают продукцию секреторного IgA; способны снижать активность некоторых фекальных энзимов (α -глюкуронидазы, азоредуктазы, нитроредуктазы), играющих роль в канцерогенезе [2].

Необходимо различать кисломолочные продукты, пробиотические продукты и пробиотические кисломолочные продукты. В настоящее время на российском потребительском рынке присутствует широкий ассортимент продуктов, содержащих различные пробиотические штаммы бифидобактерий или лактобацилл. В пробиотические продукты введены штаммы бактерий с доказанной эффективностью. Несмотря на несомненную «родственную» связь пробиотических и кисломолочных продуктов, необходимо проводить определенную границу между ними, так как не все кисломолочные продукты (например, кефир) являются пробиотическими и, напротив, не все пробиотические продукты могут быть кисломолочными (к примеру, сухие детские молочные смеси, в состав которых введены пробиотики). Одна из отличительных черт кисломолочных продуктов — низкое значение pH и кислый вкус, не является обязательной для пробиотических продуктов.

Уникальные свойства кисломолочного продукта обеспечиваются специальным подбором микроорганизмов, а также их метаболитов, накапливающихся в процессе молочнокислого брожения. К производственным штаммам, используемым для приготовления кисломолочных продуктов, предъявляются следующие требования к закваске: безопасность, биологические свойства, быстрота сквашивания, регулируемое кислотообразование, получение гомогенного сгустка [2, 5]. Кисломолочные и пробиотические продукты являются одной из составляющих функционального питания, способствуют устранению микробиологических нарушений, стимулируют системный и локальный иммунный ответ (см. схему).

В связи с тем, что в популяции взрослых и детей в настоящее время достаточно широко распро-

Схема. Биологическое действие кисломолочных продуктов [3, 4]
Scheme. Biological effect of fermented milk products [3, 4]



Таблица 1. Сравнительное содержание лактозы в продуктах питания [2, 5]

Table 1. Comparative content of lactose in food [2, 5]

Продукт	Лактоза, г на 100 мл
Женское молоко	6,5–7,1
Пресные молочные формулы	6,2–7,0
Низколактозные молочные смеси	0,5–1,3
Кефир однодневный	4,1
Кефир трехсуточный	1,1–1,3
Безлактозные молочные смеси	0
Соевые заменители женского молока	0
Лечебные гидролизатные смеси безлактозные	0
Лечебные гидролизатные смеси с лактозой	3,1–3,8
Творог детский «Агуша»	4,1
Творог, отмытый от сыворотки	0–0,5
Йогурт, простокваша, ацидофилин	3,5–3,8
Молоко коровье	4,5–4,8
Молоко козье	4,5–4,8
Сметана	2,9–3,2
Сливочное масло	0,81–1,35
Брынза	2,9
Сыры твердые	0–2,8

странена лактазная недостаточность, при выборе продукта необходимо помнить, какое количество лактозы содержится в конкретном продукте, это позволит избежать развития нежелательных последствий (табл. 1).

Комитет экспертов ФАО/ВОЗ подчеркивает, что положительные эффекты, выявляемые у одного штамма пробиотических бактерий, не могут быть механически перенесены на другие штаммы. С другой стороны, на пробиотические продукты нельзя механически распространять свойства культур пробиотиков, установленные *in vitro*. Чтобы доказать, что и сами продукты ими обладают, необходимо провести обстоятельные исследования. Для каждого конкретного продукта, содержащего пробиотические штаммы бактерий и используемого в детском питании, должны быть установлены эффективность и безопасность. Недопустимо переносить положительные

эффекты, полученные при клинических испытаниях отдельного пробиотического продукта, на вновь разрабатываемые продукты аналогичного состава.

Ассортимент неадаптированных кисломолочных продуктов разнообразен, и в каждом регионе Российской Федерации, кроме крупных широко известных производителей детского питания, присутствуют небольшие фирмы-изготовители кисломолочных продуктов, которые не дают достаточной информации о своих продуктах и тем более не дают информации об использованных штаммах бактерий (табл. 2). Поэтому в питании детей раннего возраста необходимо использовать кисломолочные продукты (кефиры, йогурты) известных производителей, обеспечивающих высокую культуру производства продуктов, обогащенных штаммами бактерий с доказанной клинической эффективностью: *Bifidobacterium lactis* BB-12; *Bifidobacterium longum* BB536, *Lactobacillus rhamnosus*

Таблица 2. Кисломолочные продукты, используемые в питании детей раннего возраста

Table 2. The Fermented milk products used in food of children of early age

Название смеси	Форма выпуска	Степень адаптации	Используемые закваски
Бифилин	Жидкая	Частично адаптированная	Бифидобактерии
Наринэ		Неадаптированная	Ацидофильная палочка
Ацидолакт		—	—
Кефир		—	Кефирные грибы
Лактобак-терин		—	Лактобактерии

ATCC53103 (LGG), *Lactobacillus casei* DN-114 001, *Lactobacillus reuteri* DSM 17 938, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus Casei Imunitass* (DN-114 001), *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103).

Кисломолочные неадаптированные продукты не должны применяться в питании детей до 8 мес жизни, а в отдельных случаях и до 12 мес жизни. Для питания детей раннего возраста необходимо выбирать адаптированные кисломолочные продукты или смеси, обогащенные пробиотиками.

Часто дети отказываются от употребления кисломолочных продуктов, особенно кефира, из-за выраженного кислого вкуса, поэтому введение кисломолочных продуктов в рацион ребенка лучше начинать с йогурта. Уникальные свойства кисломолочного продукта обеспечиваются специальным подбором микроорганизмов, а также их метаболитов, накапливающихся в процессе молочнокислого брожения.

Йогурт — кисломолочный продукт с повышенным содержанием сухих обезжиренных веществ молока, произведенный с использованием смеси заквасочных микроорганизмов — термофильных молочнокислых стрептококков и болгарской молочнокислой палочки (№ 88-ФЗ «Технический регламент на молоко и молочную продукцию»). Биолакт — питьевой кисломолочный продукт, приближенный к йогурту, при его изготовлении для сквашивания используются молочнокислые бактерии, а не грибки, как при производстве кефира. В состав закваски биолакта входят термофильный стрептококк и ацидофильная палочка. Натуральный йогурт обладает нежным рыхлым сгустком, имеет приятный кисловатый вкус и приятную текстуру.

Творог — белковый кисломолочный продукт, изготавливаемый сквашиванием культурами молочнокислых бактерий (с применением или без применения молокосвертывающего фермента и хлорида кальция) пастеризованного нормализованного цельного или обезжиренного молока (допускается смешивание с пахтой) с последующим удалением из сгустка части сыворотки и отпрессовыванием белковой массы.

Компания АО «ПРОГРЕСС» под товарным знаком «ФрутоНяня» выпускает следующие кисломолочные продукты: детские творожки, йогурты и биолакты.

Детские творожки изготовлены по методу ультрафильтрации (классический 5%, с грушей, с яблоком, с малиной, с черникой, с яблоком и бананом — 4,2%). Творожки обогащены пробиотиками (бифидобактериями BB-12) и содержат только натуральные ингредиенты. Использование метода ультрафильтрации приводит к повышению питательных свойств и вкусовых качеств продукта за счет сохранения сывороточных белков, а также способствует увеличению «выхода» творога и более нежной консистенции.

Питьевые кисломолочные продукты АО «ПРОГРЕСС» — йогурты (с грушей, с персиком, с яблоком и бананом, с клубникой и бананом, с малиной)

и биолакты (сладкий, с яблоком, с ягодами, с черносливом и злаками) обогащены пребиотиками (инулином). В йогурты добавлены бифидобактерии BB-12, а в биолакты — ацидофильные палочки штамм LA-5.

В пробиотических кисломолочных продуктах наибольший интерес представляют используемые пробиотические штаммы. Штаммы *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) являются представителями нормальной микрофлоры человека и имеют статус общепризнанных безопасных штаммов (GRAS и QPS). В 1998 г. P. Kirjavainen и соавт. [6] провели оценку способности ряда пробиотических штаммов адгезироваться к кишечной слизи, полученной из фекалий человека. В ходе исследования изучены штаммы *B. animalis subsp. lactis*, *L. crispatus* M247, *L. crispatus* Mu5, *L. GG* (*L. rhamnosus* ATCC 53103), *L. johnsonii* LJ-1, *L. paracasei* F19 и *L. salivarius* LM2-118. Максимальную способность к связыванию с кишечной слизью продемонстрировали *Lactobacillus GG* и *B. animalis subsp. lactis* (показатели адгезии 44,1–46,0 и 23,2–29,8% соответственно), в то время как аналогичные показатели для других штаммов были существенно ниже. Обращала на себя внимание стабильность показателей адгезии штаммов *Lactobacillus GG* и *B. animalis subsp. lactis* как у детей, так и взрослых, что указывает на высокую вероятность достижения положительного протективного эффекта у лиц разного возраста. В исследовании M. Juntunen и соавт. (2001) способность к адгезии штамма BB-12, исследуемая *in vitro* в отношении кишечной слизи детей, не изменялась на фоне ротавирусной инфекции и после нее [7]. Хорошая способность к адгезии к слизистой кишечника определяет высокий колонизационный потенциал штамма *B. animalis subsp. lactis* [8].

Исследование, проведенное в лаборатории Chr. Hansen (2003) [9] показало, что *B. animalis* BB-12 является устойчивой к действию соляной кислоты и желчи, причем 100% выживаемость бифидобактерий BB-12 была обнаружена даже при pH 2,0. Бактерии LA-5 продемонстрировали 100%-я выживаемость при pH 3,0 и 4,0, на протяжении более 2 ч.

Штаммы *L. acidophilus* (LA-5) и *B. animalis subsp. lactis* (BB-12) оказывают влияние на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы за счет следующих механизмов: конкурируют за сайты адгезии и ингибируют колонизацию слизистой оболочки патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, причем степень адгезии *B. animalis* к слизистой оболочке кишечника возрастает более чем в 2 раза в присутствии лактобактерий; снижают pH в кишечнике (благодаря способности LA-5 продуцировать молочную кислоту, а *B. animalis* BB-12 — продуцировать, кроме молочной, уксусную и янтарную кислоты); конкурируют с патогенными бактериями за питательные вещества; продуцируют метаболиты, которые являются токсичными для патогенных бак-

терий (перекись водорода); синтезируют бактериоцины (*LA-5* выделяет ацидоцин, ингибирующий рост бактерий и грибов) [9].

Кроме того, *B. animalis* BB-12 принимают участие в продукции водорастворимых витаминов группы B_1 , переваривании полисахаридов (трудно перевариваемых организмом-хозяином) в синергизме с другой кишечной микрофлорой [10–12].

Штамм *B. lactis* BB-12 характеризуется выраженной антагонистической активностью в отношении ряда кишечных патогенов (*Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* type A, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica subsp. enterica* и др.) [13, 14]. Это обосновывает использование штаммов *LA-5* и *BB-12* при острых кишечных инфекциях бактериальной этиологии. Штаммы *Lactobacillus in vitro* различаются с учетом некоторой вариативности штаммов, активным ингибированием роста патогенных бактерий, таких как *L. monocytogenes*, *E. coli*, *Salmonella spp.* и др. [15]. Доказано, что применение при ротавирусной инфекции *B. lactis* BB-12 в сочетании с оральной регидратацией способствует уменьшению длительности водянистой диареи [16].

Штаммы *L. acidophilus* и *B. animalis subsp. lactis* отличаются антибиотикорезистентностью. *L. acidophilus* характеризуются видовой устойчивостью к гентамицину, канамицину, стрептомицину, низкой чувствительностью к бацитрацину, клиндамицину, амоксициллину/клавуланату. *B. animalis subsp. lactis* BB-12 обладает резистентностью к аминогликозидам (стрептомицин, канамицин, гентамицин), ципрофлоксацину, тетрациклину [17].

Плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Индии в 2009–2010 гг., показало, что добавление пробиотического комплекса *B. animalis* BB-12 и *L. acidophilus* уменьшает тяжесть и длительность эпизода антибиотикоассоциированной диареи у амбулаторных пациентов [18]. Следовательно, сочетанное применение *L. acidophilus* и *B. animalis* BB-12 может обеспечивать профилактику антибиотикоассоциированных диарей при использовании с первого дня антимикробной терапии. Более того, в эксперименте установлено, что *L. acidophilus* NCFM и *L. paracasei* Lpc-37 в сочетании с пребиотиком оказывают подавляющее действие на *C. difficile* в культурах колоноцитов [19].

На фоне роста антибиотикорезистентности и высокой частоты побочных эффектов антимикробной терапии проведение антихеликобактерной терапии в последние годы имеет значительные сложности. Установлено, что при патологических состояниях, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, добавление к эрадикационной терапии пробиотических штаммов *B. animalis* BB-12 и *L. acidophilus* в составе йогурта повышает эффективность эрадикации и предотвращает развитие антибиотикоассоциированной диареи. Следовательно, повысить эффективность антихеликобак-

терной терапии можно достаточно просто — включить в комплексную терапию пробиотические штаммы с доказанной эффективностью, в том числе в виде кисломолочных пробиотических продуктов [20–22].

В крупном многоцентровом контролируемом сравнительном исследовании показано, что при длительном (6 мес) использования пробиотической кисломолочной смеси в питании детей от ВИЧ-инфицированных матерей у детей, получавших кисломолочный пробиотический продукт, отмечались лучшие прибавки массы тела и нормальные гематологические показатели по сравнению с детьми, получавшими пресную формулу [23]. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании продемонстрирована роль кисломолочной смеси с пробиотиками в профилактике диареи у детей в организованных коллективах (детские ясли): с высокой степенью достоверности риск диареи был ниже у детей, получавших кисломолочную формулу с пробиотиками на протяжении длительного времени [24]. Доказано, что краткосрочное использование (не более 2 нед) пробиотиков *L. acidophilus* DDS-1 и *B. lactis* UABLA-12 в сочетании с пребиотиками (фруктоолигосахариды) у детей 3–12 лет не уменьшает частоту развития острых респираторных инфекций, но снижает длительность эпизода респираторных инфекций в детских дошкольных и школьных учреждениях [25].

Большое количество исследований посвящено усилению иммунного ответа на вакцинацию. В двойных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что *B. animalis ssp. lactis* BB-12 и *L. paracasei ssp. paracasei*, *L. casei* 431 усиливают иммунный ответ при проведении противогриппозной вакцинации. Следовательно, можно думать, что в скором времени с помощью кисломолочных продуктов будут не только решать задачи неспецифической профилактики инфекционных болезней, но и влиять на специфическую профилактику [26].

Много дискуссий в профессиональной среде вызывают синдром хронической усталости и персистирующие герпесвирусные инфекции. Установлено, что физические нагрузки и моральное утомление у спортсменов вызывают реактивацию вируса Эпштейна–Барр и значительно ($p=0,02$) снижают секрецию гамма-интерферона в слизистой оболочке ротоглотки. После месяца ежедневного применения *L. acidophilus* секреция гамма-интерферона в слизистой оболочке значительно повысилась ($p=0,03$) — до уровня, который обнаруживался у здоровых спортсменов из контрольной группы [27]. Следовательно, можно предположить, что в будущем пробиотики будут использоваться с иммуномодулирующей целью при герпесвирусных инфекциях.

Не вызывает сомнения эффективность применения кисломолочных и кисломолочных пробиотических продуктов у детей при острых инфекционных диареях. При неадекватном питании возможно формирование длительной диареи,

синдрома мальабсорбции, развитие белково-энергетической недостаточности, дефицита микро- и макронутриентов. Кисломолочные продукты являются одной из основных составляющих лечебного питания, способствуют устранению микроэкологических нарушений, развивающихся в ходе вирусной или бактериальной инфекции, применения антибактериальных препаратов; стимулируют системный и локальный иммунный ответ. Детям старше 12 мес (при отсутствии непереносимости) рекомендуется ежедневное употребление неадаптированных кисломолочных продуктов, а лучше кисломолочных пробиотических продуктов как в острую фазу, так и в фазу реконвалесценции [28].

Пробиотики, входящие в состав кисломолочных пробиотических продуктов питания, обеспечивают снижение рН кишечного содержимого, увеличение плотности межклеточных контактов, увеличение количества пристеночной слизи, повышение коло-

низационной резистентности собственной микрофлоры кишечника ребенка, оказывают иммуномодулирующее действие, участвуют в обмене веществ и дезинтоксикации. В нашей стране разработана тактика ступенчатой диетотерапии инфекционных диарей с использованием пробиотических кисломолочных продуктов, при которой кисломолочные продукты рекомендованы к использованию начиная с острой фазы инфекционной диареи [29].

Таким образом, кисломолочные пробиотические продукты должны широко использоваться в питании детей различного возраста с целью неспецифической и в какой-то мере специфической профилактики болезней. Йогурты, биолакто, творожки, которые имеют в своем составе пробиотические штаммы с доказанной клинической эффективностью, должны включаться в рацион детей с различной соматической и инфекционной патологией как средство патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Национальный союз производителей молока «Союзмолоко». Ежемесячный отчет за июнь 2016 г. «Молоко и молокопродукты: спрос, производство и запасы. Динамика объемов и производства сырого молока и молочной продукции в РФ». www.milknews.ru последняя дата обращения на сайт 20.01.2017 [National union of producers of Soyuzmoloko milk. The monthly report for June, 2016. «Milk and milkproduct: demand, production and inventories. Dynamics of amounts and production of raw milk and dairy products in the Russian Federation» www.milknews.ru. The last date of the address on the website 20.01.2017 (in Russ)]
2. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. М: МИА 2008; 606. [Clinical dietology of children's age. A management for doctors. Eds T.E. Borovik, K.S. Ladodo. Moscow: MIA 2008; 606. (in Russ)]
3. Руководство по лечебному питанию детей. Под редакцией К.С. Ладодо М: Медицина 2000; 384. [A management on clinical nutrition of children. Ed. K.S. Ladodo. Moscow: Meditsina 2000; 384. (in Russ)]
4. Ладодо К.С. Рациональное питание детей раннего возраста. М: Миклош 2007; 28. [Ladodo K.S. Balanced diet of children of early age. Moscow: Miklosh 2007; 28. (in Russ)]
5. Детское питание. Руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М: МИА 2009; 952. [Baby food. A management for doctors. Eds V.A. Tutel'jan, I.Ya. Kon'. Moscow: MIA 2009; 952. (in Russ)]
6. Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C., Isolauri E., Salminen S.J. The ability of probiotic bacteria to bind to human intestinal mucus. FEMS Microbiology Letters 1998; 167: 185-189. DOI:10.1111/j.1574-6968.1998.tb13226.x
7. Juntunen M., Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C., Salminen S.J., Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8(2): 293-296. DOI:10.1128/0950-2688.2001-00293
8. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Штамм-специфические свойства *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12. Эффективная фармакотерапия Педиатрия 2 2013; 4: 8-12. [Zaharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Strain-specific *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12. Jefferktivnaja farmakoterapiya PEDIATRIJA 2 2013; 4: 8-12. (in Russ)]
9. Marteau P.R., de Vrese M., Cellier C.J., Schrezenmeier J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics Am J Clin Nutr 2001; 73 (2): 430-436.
10. Romond M.B., Haddou Z., Mielcarek C., Romond C. Bifidobacteria and human health: regulatory effect of indigenous bifidobacteria on *Escherichia coli* intestinal colonization. Anaerobe 1997; 3: 131-136. DOI: 10.1006/anae.1997.0089
11. Cheikhoussef A.N., Cheikhoussef N., Haiqin C., Zhang H. Bifidin 1—a new bacteriocin produced by *Bifidobacterium infantis* BCRC 14602: purification and partial amino acid sequence. Food Control 2010; 21: 746-753. DOI: 10.1016/j.foodcont.2009.11.003
12. Ishibashi N., Yaeshima T., Hayasawa H. Bifidobacteria: their significance in human intestinal health. Mal J Nutr 1997; 3: 149-159.
13. Martins F.S., Silva A.A., Vieira A.T., Barbosa F.H., Arantes, R.M., Teixeira M.M., Nicoli J.R. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. Arch Microbiol 2009; 191: 623-630. DOI:10.1007/s00203-009-0491-x
14. Collado M.C., Meriluoto J., Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. Arch Microbiol 2007; 45: 454-460. DOI:10.1111/j.1472-765X.2007.02212.x
15. Jacobsen C.N., Rosenfeldt Nielsen V., Hayford A.E., Moller P.L., Michaelsen K.F., Paerregaard A., Sandstrom B., Tvede M., Jakobsen M. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of *Lactobacillus* spp. by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. Appl Environ Microbiol 1999; 65: 4949-4956.
16. Saavedra J.M., Bauman N.A., Perman J.A., Yolken R.H., Oung I. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. 1994; 344(8929): 1046-1049.
17. D'Aimmo M.R., Modesto M., Biavati B. Antibiotic resistance of lactic acid bacteria and *Bifidobacterium* spp. isolated from dairy and pharmaceutical products. Int J Food Microbiol 2007; 115(1): 35-42. DOI:10.1016/j.ijfoodmicro.2006.10.003.
18. Chatterjee S., Kar P., Das T., Ray S., Ganguly S., Rajendiran C., Mitra M. Randomised placebo-controlled double blind multi-

- centric trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium* BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Ass Physic India* 2013; 61: 708–712.
19. Forssten S.D., Ro'ytio H., Hibberd A.A., Ouwehand A.C. The effect of polydextrose and probiotic lactobacilli in a infected human colonic model. *Microbial Ecology in Health & Disease* 2015; 26: 27988. DOI: 10.3402/mehd.v26.27988.
 20. de Vrese M., Kristen H., Rautenberg P., Laue C., Schrezenmeir J. Probiotic lactobacilli and bifidobacteria in a fermented milk product with added fruit preparation reduce antibiotic associated diarrhea and *Helicobacter pylori* activity. *J Dairy Res* 2011; 78, 4: 396–403. DOI: 10.1017/S002202991100063x
 21. Wang K.Y., Li S.N., Liu C.S., Perng D.S., Su Y.C., Wu D.C., Jan C.M., Lai C.H., Wang T.N., Wang W.M. Effects of ingesting *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt in subjects with colonized *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 737–741.
 22. Sheu B.S., Wu J.J., Lo C.Y., Wu H.W., Chen J.H., Lin Y.S., Lin M.D. Impact of supplement with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1669–1675.
 23. Cooper P., Hager C., Vant Hof M. Growth and metabolism of infants born to HIV positive mothers fed whey adapted biologically acidified infant formula with and without probiotics. *South African J Clin Nutr* 2007; 34: 234–242.
 24. Chouraqui J., Van Egroo L., Fichot M.C. Acidified milk formula supplemented with *B. lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. *JPGN* 2004; 38: 288–292.
 25. Gerasimov S.V., Ivantsiv V.A., Bobryk L.M., Tsitsura O.O. Guta N.V., Yandyo B.V. Role of short-term use of *L. acidophilus* DDS-1 and *B. lactis* UABLA-12 in acute respiratory infections in children: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70(4): 463–469. DOI:10.1038/ejcn.2015.171.
 26. Rizzardini G., Eskesen D., Calder P.C. Capetti A., Jespersen L., Clerici M. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, BB-12® and *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, *L. casei* 431® in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2012; 107(6): 876–884. DOI: 10.1017/S000711451100420x
 27. Clancy R.L., Gleeson M., Cox A., Callister R., Dorrington A., D'Este C. et al. Reversal in fatigued athletes of a defect in interferon gamma secretion after administration of *Lactobacillus acidophilus*. *Br J Sports Med* 2006; 40(4): 351–354. DOI: 10.1136/bjsm.2005.024364
 28. Диетотерапия острых кишечных инфекций у детей. Под ред. М.К. Бехтеревой, Н.В. Скрипченко. Санкт-Петербург, 2014; 36. [Dietotherapy of gastrointestinal infections at children. Eds M.K. Bekhtereva, N.V. Skripchenko. Sankt-Peterburg, 2014; 36. (in Russ)]
 29. Плоскорева А.А., Горелов А.В. Ступенчатая диетотерапия острых кишечных инфекций у детей. Медицинский совет 2013; 2: 64–68. [Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Step dietotherapy of gastrointestinal infections at children. *Medicinskij sovet* 2013; 2: 64–68. (in Russ)]

Поступила 27.02.17

Received on 2017.02.17

Авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо иной поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

The authors declare no financial or any other support / conflict of interest, which should be reported.

Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у младенцев, рожденных с разными типами внутриутробной задержки роста

Л.В. Козлова¹, Д.О. Иванов², В.В. Деревцов^{3,4}, Н.Ф. Прийма³

¹Совет Федерации Федерального собрания Российской Федерации, Москва;

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ;

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

⁴Детский центр диагностики и лечения им. Н.А. Семашко, Москва, Россия

Features of the cardiovascular system in babies born with different types of intrauterine growth restriction

L.V. Kozlova¹, D.O. Ivanov², V.V. Derevtsov^{3,4}, N.F. Priyma³

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

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

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

⁴N.A. Semashko Children's Center for Diagnosis and Treatment, Moscow, Russia

На основании клинико-анамнестических данных, кардиоинтервалографии, электрокардиографии, эхокардиографии с доплерографией изучены особенности сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных в исходе осложненных беременностей женщинами с отягощенным соматическим и гинекологическим анамнезом. В 1-ю и 2-ю группы вошли соответственно 72 ребенка с задержкой роста плода и 69 детей без таковой. В 1-й группе были выделены подгруппы 1а: — дети с симметричным типом ($n=57$), и 1б — дети с симметричным типом, ($n=15$, в том числе 13 — с гипопластическим и 2 — с диспластическим типом). Практически здоровые дети, рожденные в исходе физиологически протекающих беременностей практически здоровыми матерями, составили 3-ю группу ($n=25$).

Доказано наличие достоверно значимых особенностей вегетативной регуляции сердечной деятельности и морфофункциональных характеристик сердца. У детей с симметричным типом внутриутробной задержки роста, в отличие от асимметричного, наблюдали нарушение вегетативной регуляции сердечной деятельности, менее выраженное при рождении, с ухудшением в динамике. При рождении дети имели морфологические особенности сердца и большую частоту функционирования фетальных коммуникаций. Нарушение обменных процессов в миокарде преобладало с 1 мес жизни и к концу первого полугодия жизни имела место большая частота изменений, схожих с гипертрофической кардиопатией.

Выявленные особенности у детей с разными типами внутриутробной задержки роста требуют проведения электрокардиографического и ультразвукового исследований, консультации детского кардиолога с этапа родильного дома и последующего персонализированного диспансерного наблюдения с корригирующими мероприятиями в амбулаторно-поликлиническом звене.

Ключевые слова: дети, внутриутробная задержка роста, сердце, вегетативная регуляция.

Для цитирования: Козлова Л.В., Иванов Д.О., Деревцов В.В., Прийма Н.Ф. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у младенцев, рожденных с разными типами внутриутробной задержки роста. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(2): 30–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-30-38

Based on the data of clinical and anamnestic examination, cardiointervalography, electrocardiography, and Doppler echocardiography, the investigators examined the features of the cardiovascular system in children born by women with compromised somatic and gynecological histories in the outcome of complicated pregnancy. Groups 1 and 2 included 72 and 69 infants with and without fetal growth restriction, respectively. Group 1 comprised Subgroup 1a of 57 infants with asymmetrical intrauterine growth restriction and Subgroup 1b of 15 children with symmetrical one; of them there were 13 and 2 infants with hypoplastic and dysplastic types. Apparently healthy infants born by apparently healthy mothers in the outcome of physiological pregnancies made up Group 3 ($n = 25$).

There is proof that there are significantly important features of autonomic regulation of cardiac activity and morphofunctional characteristics of the heart. The infants with symmetrical intrauterine growth retardation, unlike those with asymmetrical one, were observed to have impaired autonomic regulation of cardiac activity, which was less obvious at birth, deteriorating over time. At birth, the babies had morphological features of the heart and a greater frequency of functioning of fetal communications. Impaired myocardial metabolic processes prevailed within the first month of life and there was a large frequency of changes similar to those in hypertrophic cardiomyopathy by the end of the first half of life.

The features revealed in the infants with different types of intrauterine growth restriction require electrocardiographic and ultrasound examinations, a pediatric cardiologist's consultations at a maternity hospital, and a subsequent personalized follow-up with corrective measures at an outpatient setting.

Key words: children, intrauterine growth restriction, heart, autonomic regulation.

For citation: Kozlova L.V., Ivanov D.O., Derevtsov V.V., Priyma N.F. Features of the cardiovascular system in babies born with different types of intrauterine growth restriction. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(2): 30–38 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-30-38

Проблема внутриутробной задержки роста существует давно, но только в последние годы изучению этого вопроса в России начали уделять значимое внимание. В настоящее время во всем мире, а в России особенно, специалисты наблюдают чрезвычайно тревожную тенденцию: постепенно уменьшается доля здоровых беременных, в структуре младенческой смертности в РФ драматично высока доля доношенных новорожденных. Изучением морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей, имевших внутриутробную задержку роста, в том числе и при различных ее типах, занимались многие исследователи [1–7 и др.]. Однако единства взглядов ученых на процессы, происходящие в сердечно-сосудистой системе, нет. Главное заключается в том, что в настоящее время отсутствуют данные о доназологической диагностике и системе персонифицированного диспансерного наблюдения последствий внутриутробной задержки роста, в том числе и особенностей состояния сердечно-сосудистой системы у младенцев, имевших асимметричный и симметричный типы внутриутробной задержки роста. Именно из-за поздней диагностики несвоевременно начинается реабилитация таких детей. Подчеркнем, что нельзя решить проблему заболеваемости и инвалидизации взрослых, не обеспечив раннего выявления, профилактики и лечения патологии в детстве. Ранняя диагностика последствий внутриутробной задержки роста в виде изменений вегетативной регуляции сердечной деятельности, функций миокарда и морфологических параметров сердца, система персонифицированного диспансерного наблюдения и своевременная коррекция, чаще немедикаментозная или щадящая медикаментозная, приводят к минимизации последствий внутриутробной задержки роста, повышают социальную адаптацию детей. Решить проблему можно, объединив усилия государственной власти, профессионалов, родителей и общества.

Цель: выявить особенности состояния сердечно-сосудистой системы при асимметричном и симметричном типах внутриутробной задержки роста у доношенных детей в динамике первого полугодия жизни.

© Коллектив авторов, 2017

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

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

Деревцов Виталий Викторович — к.м.н., докторант Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; врач-педиатр, детский кардиолог Детского центра диагностики и лечения им. Н.А. Семашко

Прийма Николай Федорович — к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

197341 Санкт-Петербург, Аккуратова, д. 2

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением в возрасте 2–3 сут, 1, 3 и 6 мес жизни находились дети, рожденные в исходе осложненных беременностей женщинами с отягощенным соматическим и гинекологическим анамнезом. В 1-ю и 2-ю группы вошли соответственно 72 ребенка с задержкой роста плода и 69 детей без таковой. В 1-й группе были выделены подгруппа 1а — дети, имевшие асимметричный тип внутриутробной задержки роста ($n=57$), и подгруппа 1б — дети с симметричным типом ($n=15$, в том числе 13 — с гипопластическим и 2 — с диспластическим типами). Практически здоровые дети, рожденные в исходе физиологически протекавших беременностей практически здоровыми матерями, составили 3-ю группу ($n=25$). Все дети были доношенными. Дети 3-й группы рождены вагинально, грудной период жизни у них протекал благоприятно. Распределение детей представлено в табл 1.

Проведено нерандомизированное контролируемое сравнительное проспективное когортное исследование. Включение младенцев в группы происходило параллельно, с рождения. Критериями включения участников исследования в сравниваемые группы явились наличие у матери физиологически протекающей беременности и осложненной беременности, в том числе с задержкой роста плода и без таковой, а также наличие добровольного информированного согласия. Критерием невключения участников исследования явилась задержка роста плода, обусловленная наследственными и инфекционными факторами. Критерием исключения участников исследования явился добровольный отказ законных представителей. Набор материала осуществлялся на базе отделения физиологии новорожденных Перинатального центра ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова». В дальнейшем законные представители с детьми приглашались в консультативно-диагностическое отделение центра.

Использовали клинично-анамнестические, физические, электрофизиологические, ультразвуковые, статистические методы. Оценивали анамнез, функционирование вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем у детей на основании данных кардиоинтервалографии с определением амплитуды моды (AM_0), электрокардиографии, эхокардиографии с доплерографией, выполненных по стандартным методикам с использованием аппаратов соответственно: электрокардиографа ЭК1Т-1/3-07 «Аксион» (Ижевск) и ультразвукового аппарата Philips iE33 (США). Размеры камер сердца оценивались в соответствии с перцентильными таблицами с учетом мас-соростовых показателей пациента.

Объем выборки продиктован критериями отбора, этическими и научными соображениями. Подобраны статистически равнозначные выборочные совокупности, воспроизводящие генеральную совокупность. Оценивали достоверность различий показателей

Таблица 1. Распределение детей в первом полугодии жизни, абс. (%)

Table 1. Distribution of children in the first half of the year of life

Возраст детей	1-я группа		2-я группа	3-я группа
	подгруппа 1а	подгруппа 1б		
2–3-и сут жизни ($n=166$)	72 (43,37)		69 (41,57)	25 (15,06)
	57 (34,34)	15 (9,04)		
1 мес жизни ($n=156$)	66 (42,31)		65 (41,67)	25 (16,03)
	52 (33,33)	14 (8,97)		
3 мес жизни ($n=143$)	57 (39,86)		61 (42,66)	25 (17,48)
	45 (31,47)	12 (8,39)		
6 мес жизни ($n=134$)	55 (41,04)		54 (40,3)	25 (18,66)
	42 (31,34)	13 (9,7)		

между группами с установлением t -критерия Стьюдента в случаях, когда данные исследования подчинялись закону нормального распределения Гаусса (критерий Шапиро–Уилкса, $p<0,05$). Использовали непараметрические критерии Манна–Уитни, Уилкоксона в случаях, когда данные исследования не соответствовали нормальному закону распределения. Статистический анализ данных проводили с использованием пакета компьютерных программ для статистического анализа StatSoft Statistica v 10.

Все стадии исследования соответствуют законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, а также одобрены соответствующими комитетами, в том числе этическим комитетом ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (выписка из протокола №59 от 17 марта 2014 г.).

Авторы настоящей статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Результаты и обсуждение

Известно, что вегетативная нервная система осуществляет регуляцию деятельности сердечно-сосудистой системы. Так, при рождении вегетативная дисфункция имела место у 40,63% детей подгруппы 1а, у 33,33% детей подгруппы 1б и у 45,46% детей 2-й группы. Симпатическая активность у детей подгруппы 1а была достоверно ($p<0,05$) выше (о чем говорило среднее значение показателя AM_0 $39,16\pm13,96$), чем у детей подгруппы 1б ($38,67\pm12,71$) и 3-й группы ($38,6\pm6,22$), и меньше ($p<0,05$), чем у детей 2-й группы ($42,22\pm12,13$). Несмотря на отягощенность анамнеза, дети подгрупп 1а и 1б имели практически сопоставимую с детьми 3-й группы симпатическую активность.

У детей подгруппы 1а имели место меньшие средние значения амплитуд зубцов P и T , длительности интервала $Q-T$. У детей подгруппы 1б определялось еще меньшее среднее значение амплитуды зубца P и большее ($p<0,05$), чем у детей подгруппы 1а и детей 2-й группы, но меньшее ($p<0,05$), чем у детей 3-й группы. У детей подгруппы 1а и 2-й группы средние зна-

чения длительности интервалов $Q-T$, отражающие состояние фазы возбуждения миокарда желудочков, преобладали над средними значениями длительности интервалов T_1-T , отражающими состояние фазы прекращения возбуждения миокарда желудочков, что подтверждало нарушение обменных процессов в миокарде. В то же время у детей подгруппы 1б и детей 3-й группы наблюдалось правильное соотношение длительности фаз электрической систолы (табл. 2).

У всех детей доминировал синусовый ритм сердца, выявленный у 84,21% детей подгруппы 1а, у 86,67% детей подгруппы 1б, у 85,51% детей 2-й группы и у всех детей 3-й группы. Среди нарушений ритма сердца имели место нотопные нарушения. Синусовые тахикардии/аритмии отмечены в подгруппе 1а у 26,32% детей, синусовые брадикардии/аритмии – у 3,51%, синусовые аритмии в пределах нормокардии – у 15,79% детей. Синусовые тахикардии/аритмии в подгруппе 1б определены у 20% детей, синусовые аритмии в пределах нормокардии – у 20% детей. Синусовые тахикардии/аритмии имели место во 2-й группе у 23,19% детей, синусовые брадикардии/аритмии – у 2,78%, синусовые нормокардии в пределах аритмии – у 16,68%. Миграция водителя ритма сердца по предсердиям зафиксирована у 15,79% детей подгруппы 1а, у 13,33% детей подгруппы 1б и у 14,49% детей 2-й группы. Нарушения внутрижелудочкового проведения по правой ножке пучка Гиса, синдром ранней реполяризации желудочков, нарушения обменных процессов в миокарде регистрировались соответственно у 12,28, 10,53, 40,35% детей подгруппы 1а, у 6,67, 13,33, 26,67% детей подгруппы 1б, у 15,94, 13,04, 56,52% детей 2-й группы. Отметим, что у детей подгруппы 1б была меньше частота реполяризационных нарушений в сердечной мышце.

Прогиб передней створки митрального клапана чаще (12,77%) отмечался у детей подгруппы 1а. Аномальный дренаж одной из легочных вен (1,67%), дефекты межпредсердной (6,67%) и межжелудочковой (26,67%) перегородок, открытый артериальный проток (20%) регистрировали у детей подгруппы 1б. Аневризма межпредсердной перегородки (4,17%), функционирующее межпредсердное сообщение

Таблица 2. ЭКГ-показатели у новорожденных (M±m)

Table 2. An ECG indexes at newborns

Показатель	1-я группа		2-я группа	3-я группа
	подгруппа 1а	подгруппа 1б		
2–3-и сутки жизни	n=57	n=15	n=69	n=25
Частота сердечных сокращений в минуту	144,02±26,09	142,6±27,02	142,62±18,88	136,4±30,32
Длительность сердечного цикла, с	0,42±0,09	0,44±0,08	0,43±0,05	0,44±0,005
Амплитуда зубца P, мм	1,29±0,49	1,23±0,46 [#]	1,53±0,5 [^]	1,8±0,3
Ширина зубца P, с	0,05±0,007	0,046±0,001	0,05±0,01	0,05±0,006
Длительность интервала P–Q, с	0,09±0,01	0,09±0,02	0,096±0,015	0,099±0,01
Длительность комплекса QRS, с	0,05±0,01	0,05±0,01	0,05±0,009	0,05±0,001
Амплитуда зубца T, мм	1,26±0,68	1,54±0,7 [*]	1,45±0,85 [^]	2,1±0,2
Длительность интервала Q–T, с	0,24±0,04	0,25±0,04 [#]	0,25±0,04 [^]	0,26±0,003
Длительность интервала Q–T ₁ , с	0,13±0,03	0,12±0,02	0,13±0,03	0,12±0,003
Длительность интервала T ₁ –T, с	0,12±0,03	0,13±0,04	0,12±0,03	0,14±0,003
1 месяц жизни	n=52	n=14	n=65	n=25
Частота сердечных сокращений в минуту	164,45±16,41 [*]	168,71±11,42 [*]	160,88±20,17 ^{**}	150,4±2,54
Длительность сердечного цикла, с	0,37±0,04 [*]	0,36±0,02 [*]	0,38±0,05 [*]	0,42±0,02
Амплитуда зубца P, мм	1,42±0,53 [*]	1,48±0,85 [*]	1,33±0,43 ^{**}	1,8±0,3
Ширина зубца P, с	0,05±0,01	0,05±0,007	0,05±0,0098	0,05±0,006
Длительность интервала P–Q, с	0,09±0,02	0,09±0,02	0,09±0,01	0,099±0,01
Длительность комплекса QRS, с	0,05±0,006	0,05±0,007	0,055±0,009	0,05±0,001
Амплитуда зубца T, мм	2,04±0,99 [*]	2,08±0,52 [*]	2,05±0,93 [*]	2,2±0,2
Длительность интервала Q–T, с	0,24±0,03	0,24±0,04	0,24±0,04	0,26±0,003
Длительность интервала Q–T ₁ , с	0,13±0,02	0,13±0,02	0,13±0,03	0,12±0,002
Длительность интервала T ₁ –T, с	0,11±0,02	0,1±0,02	0,11±0,03	0,134±0,002

Примечание. Здесь и в табл. 3–5 достоверность различий $p<0,05$: *—в динамике наблюдения, #—между подгруппами 1а и 1б, ^—между подгруппой 1а и 2-й группой, **—между подгруппой 1б и 2-й группой.

(58,33%), прогиб передней створки митрального клапана (2,08%), дефект межжелудочковой перегородки (12,5%), дефект межпредсердной перегородки (6,25%), открытый артериальный проток (14,58%) имели место у детей 2-й группы.

Дети подгруппы 1а имели меньшее ($p<0,05$) среднее значение конечного диастолического размера левого желудочка, большее ($p<0,05$) среднее значение толщины межжелудочковой перегородки, а также меньшие ($p<0,05$) средние значения фракции укорочения, фракции выброса левого желудочка и минутного объема кровообращения. У детей подгруппы 1б зафиксированы аналогичные, но менее выраженные изменения перечисленных параметров, меньшее ($p<0,05$) среднее значение толщины задней стенки левого желудочка (табл. 3).

Выходной тракт левого желудочка у детей подгруппы 1а имел некоторые особенности в виде расширения диаметра корня аорты за счет выбухания задней стенки аорты. В момент открытия аортального клапана, при исследовании М-модального изображения, правая коронарная и некоронарная створки отстояли от стенок аорты, без явлений стеноза,

что подтверждалось достаточной степенью раскрытия аортального клапана. В то же время у детей подгруппы 1б среднее значение диаметра корня аорты существенно не отличалось от аналогичного показателя у детей 2-й и 3-й групп. В первую очередь у детей подгруппы 1а страдала релаксационная функция миокарда. Особенностью движения створок митрального клапана явились увеличение интервала диастолического открытия клапана, снижение амплитуды раннедиастолического и увеличение второго пика открытия передней створки митрального клапана.

Скоростные потоки у детей подгруппы 1а на митральном, трикуспидальном и аортальном клапанах оказались меньшими. Кроме того, происходило перераспределение трансмитрального и транстрикуспидального кровотоков: большая часть крови поступала в желудочек во время систолы предсердия. Подобные, менее выраженные изменения наблюдались у детей подгруппы 1б (см. табл. 3).

У детей, рожденных с внутриутробной задержкой роста, особенно при асимметричном типе, снижение сократительной и/или нарушение релаксационной способности миокарда сказываются на результатах

Таблица 3. Морфогемодинамические параметры сердца у новорожденных ($M \pm m$)

Table 3. Morphological and haemodinamical parameters of heart at newborns

Показатель	1-я группа		2-я группа (n=48)	3-я группа (n=25)
	подгруппа 1a (n=47)	подгруппа 1б (n=15)		
Морфологические данные				
Диаметр корня аорты, мм	10,09±1,12	9,35±1,79 [#]	9,93±1,32 [^]	9,4±0,2
РАК, мм	5,5±1,04	5,83±0,95	5,64±0,97	4,3±0,3
Диаметр ЛА, мм	7,14±0,61	7,54±1,03	7,48±0,81 [^]	8,6±0,2
КДРЛЖ, мм	15,54±1,76	16,53±3,36 [#]	16,66±1,64 [^]	17,5±0,8
КСРЛЖ, мм	10,36±1,59	10,61±2,47	10,9±1,25 [^]	11,8±0,7
ТМЖП, мм	3,76±0,75	3,63±0,48 [#]	3,75±0,54	3,4±0,2
ТЗСЛЖ, мм	3,5±0,55	3,34±0,7 [#]	3,61±0,55 ^{^»}	3,6±0,2
ФУ ЛЖ, %	31,87±5,02	33,07±4,06 [#]	31,96±4,03	35-40%
ФВ ЛЖ, %	63,47±6,56	66,87±6,17 [#]	63,6±5,76	65-75%
Гемодинамические данные				
ЧСС, в минуту	141,92±20,61	142,27±26,54	139,15±22,94	—
УО, мл	4,55±0,76	4,87±0,95	4,2±1,2 ^{^»}	6,6±0,34
МОК, л/мин	0,65±0,13	0,69±0,1	0,72±0,21 [^]	0,85±0,04
Максимальные скорости кровотока через клапанные отверстия, зарегистрированные в режиме доплерэхокардиографии				
МК:				
пик Е, м/с	0,56±0,1	0,68±0,17 [#]	0,64±0,16 [^]	0,78±0,05
пик А, м/с	0,58±0,1	0,68±0,15 [#]	0,65±0,13 [^]	0,65±0,03
ТК:				
пик Е, м/с	0,55±0,12	0,61±0,17	0,58±0,12	0,71±0,03
пик А, м/с	0,6±0,12	0,62±0,13	0,61±0,12	0,6±0,03
АК, м/с	0,82±0,16	0,87±0,09 [#]	0,89±0,14 ^{^»}	0,9±0,03
ПК, м/с	0,88±0,15	0,9±0,14	0,93±0,17	0,8±0,05

Примечание. Здесь и в табл. 5: РАК — раскрытие аортального клапана, ЛА — легочная артерия, КДРЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КСРЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ФУ ЛЖ — фракция укорочения левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений, УО — ударный объем, МОК — минутный объем кровообращения, МК — митральный клапан, ТК — трикуспидальный клапан, АК — аортальный клапан, ПК — пульмональный клапан.

скорости внутрисердечного кровотока. Снижение сократительной способности приводит к снижению этих показателей. Изменение соотношения фаз наполнения левого желудочка свидетельствует о нарушении релаксационной способности миокарда. Изменение внутрисердечной гемодинамики оказывает отрицательное влияние на системный кровоток, способствуя снижению кровоснабжения органов и тканей, вызывая усугубление гипоксических изменений. Необходимо отметить, что нарушение релаксационной способности миокарда в сочетании с изменением внутрисердечного кровотока может приводить к ухудшению кровоснабжения миокарда. Зафиксированные менее выраженные изменения эхокардиографических параметров у детей, имевших симметричный тип внутриутробной задержки роста, возможно, объясняются тем, что плод, находящийся под воздействием неблагоприятных факторов с ранних сроков, адаптируется к ним и послеродовая адаптация системы кровообращения протекает менее заметно.

В 1 мес жизни симпатическая активность у детей подгруппы 1а (АМо 46,12 $\pm$ 13,32) была меньше ($p < 0,05$), чем у детей подгруппы 1б (47,71 $\pm$ 8,16), сопоставима с таковой у детей 2-й группы (46 $\pm$ 10,76) и больше ($p < 0,05$), чем у детей 3-й группы (40,42 $\pm$ 2,28). В динамике у всех детей симпатическая активность возрастала. В клинической картине представлен значительный процент вегетативных проявлений, в основном за счет изменений сердечно-сосудистой системы и присоединения изменений со стороны желудочно-кишечного тракта (особенно у детей подгруппы 1б).

У детей подгрупп 1а и 1б средние значения амплитуды зубца Р не различались, но были меньше ($p < 0,05$), чем у детей 2-й группы, и больше ($p < 0,05$), чем у детей

3-й группы. Средние значения амплитуды зубца T у детей подгрупп 1а, 1б и 2-й группы не различались и были меньше ($p < 0,05$), чем у детей 3-й группы. У детей подгрупп 1а, 1б и 2-й группы значения длительности интервала $Q-T_1$ преобладали над значениями длительности интервалов T_1-T . В то же время у детей 3-й группы наблюдалось правильное соотношение длительности фаз электрической систолы (см. табл. 2).

У детей доминировал синусовый ритм сердца, который имел место у 94,23% детей подгруппы 1а, у 78,57% детей подгруппы 1б, у 92,31% детей 2-й группы, у всех детей 3-й группы. Нарушения ритма сердца представлены номотопными нарушениями. Синусовые тахикардии/аритмии в подгруппе 1а имели место у 30,77% детей, синусовые аритмии в пределах нормокардии — у 9,62% детей, в подгруппы 1б — у 28,57 и 7,14% детей. Во 2-й группе синусовые тахикардии/аритмии зафиксированы у 32,31%, синусовые аритмии в пределах нормокардии — у 20%, синусовые брадикардии/аритмии — у 1,54% детей. Миграция водителя ритма сердца по предсердиям выявлялась у 21,43% детей подгруппы 1а, у 5,77% детей подгруппы 1б, у 7,69% детей 2-й группы. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса зафиксирована у 9,62% детей подгруппы 1а и у 12,31% детей 2-й группы. Синдром ранней реполяризации желудочков имел место у 14,29% детей подгруппы 1б, у 3,85% детей подгруппы 1а, у 7,69% детей 2-й группы. В динамике частота нарушений процессов реполяризации увеличилась, наблюдалась у 80,77% детей подгруппы 1а, у 71,43% детей подгруппы 1б, у 72,31% детей 2-й группы.

В 3 мес жизни симпатическая активность у детей подгруппы 1а (среднее значение показателя АМо $41,91 \pm 9,21$) была меньше ($p < 0,05$), чем у детей подгруппы 1б ($44,75 \pm 9,43$) и 2-й группы ($43,15 \pm 12,47$) и больше ($p < 0,05$), чем у детей 3-й группы ($37,14 \pm 2,18$). Дети подгруппы 1б имели высокую симпатическую активность. В динамике симпатическая активность у всех детей снижалась. В клинической картине частота вегетативных проявлений уменьшилась.

У детей подгруппы 1а средние значения амплитуд зубцов P и T были меньше ($p < 0,05$), чем у детей подгруппы 1б и детей 2-й группы, но значение амплитуды зубца P было больше ($p < 0,05$), а зубца T — сопоставимо в сравнении с детьми 3-й группы. У детей подгруппы 1б зарегистрированы большие ($p < 0,05$), чем у детей подгруппы 1а, 2-й и 3-й групп, средние значения частоты сердечных сокращений, амплитуды зубцов P и T (табл. 4).

У детей доминировал синусовый ритм сердца, определенный у 86,36% детей подгруппы 1а, у всех детей подгруппы 1б и 3-й группы, у 93,44% детей 2-й группы. В структуре нарушений ритма сердца представлены номотопные нарушения. В подгруппе 1а синусовые тахикардии/аритмии имели место у 4,55% детей, синусовые аритмии в пределах нормокардии — у 36,36%, синусовые брадикардии/аритмии — у 4,55%

детей. В подгруппе 1б регистрировались синусовые тахикардии/аритмии — выявлены у 8,33% детей, синусовые аритмии в пределах нормокардии — у 41,67%. Синусовые аритмии в пределах нормокардии зафиксированы у 49,12% детей 2-й группы, синусовые брадикардии/аритмии — у 5,26%, синусовые тахикардии/аритмии — у 5,26%. С ослаблением симпатической активности у детей отмечен рост частоты встречаемости аритмий в пределах нормокардии. Миграция водителя ритма сердца выявлялась у 13,64% детей подгруппы 1а и у 6,56% детей 2-й группы. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса зафиксирована у 9,09% детей подгруппы 1а и у 18,03% детей 2-й группы. Синдром ранней реполяризации желудочков определен у 11,36% детей подгруппы 1а, у 16,67% детей подгруппы 1б, у 8,2% детей 2-й группы. Частота нарушений процессов реполяризации в миокарде оставалась высокой, но в динамике уменьшилась до 68,18% у детей подгруппы 1а, до 66,67% у детей подгруппы 1б, до 70,49% у детей 2-й группы.

В 6 мес жизни симпатическая активность у детей подгруппы 1а (среднее значение показателя АМо $39,33 \pm 11,38$) была больше ($p < 0,05$), чем у детей подгруппы 1б ($37,69 \pm 13,55$), сопоставима с таковой у детей 2-й группы ($39,67 \pm 11,24$) и больше ($p < 0,05$), чем у детей 3-й группы ($35,31 \pm 1,94$). Дети подгруппы 1б имели меньшую симпатическую активность в сравнении с детьми подгруппы 1а и 2-й группы, но большую в сравнении с детьми 3-й группы. В динамике симпатическая активность у всех детей снижалась.

Средние значения амплитуды зубца P у детей подгрупп 1а и 1б не различались, были меньше ($p < 0,05$), чем у детей 2-й группы, и больше ($p < 0,05$), чем у детей 3-й группы. Среднее значение амплитуды зубца T у детей подгруппы 1а меньше ($p < 0,05$), чем у детей подгруппы 1б и 2-й группы, и больше ($p < 0,05$), чем у детей 3-й группы. Фазовый анализ структуры длительности интервалов $Q-T$ у детей подгрупп 1а, 1б и 2-й группы свидетельствовал о сохранении нарушений восстановительных процессов в миокарде, особенно у детей подгруппы 1б (см. табл. 4).

У детей доминировал синусовый ритм сердца, имевший место у 90,7% детей подгруппы 1а, у 92,31% детей подгруппы 1б, у 94,23% детей 2-й группы, у всех детей 3-й группы. В подгруппе 1а синусовые тахикардии/аритмии наблюдались у 4,65% детей, синусовые брадикардии/аритмии — у 2,33%, синусовые аритмии в пределах нормокардии — у 58,14%. Синусовые аритмии в пределах нормокардии определены у 46,15% детей подгруппы 1б. Во 2-й группе выявлены синусовые аритмии в пределах нормокардии у 75,51%, синусовые брадикардии/аритмии у 2,04%, синусовые тахикардии/аритмии у 2,04% детей. С еще большим ослаблением симпатической активности у детей отмечен рост частоты встречаемости аритмий в пределах нормокардии. Миграция водителя ритма сердца выявлялась у 9,3% детей подгруппы 1а, у 7,69% детей подгруппы 1б,

у 5,77% детей 2-й группы. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса зафиксирована у 30,23% детей подгруппы 1а, у 23,08% детей подгруппы 1б и у 19,23% детей 2-й группы. У детей с внутриутробной задержкой роста неполная блокада правой ножки пучка Гиса, сопровождающаяся уширением комплекса *QRS*, фиксировалась чаще, что расценивалось как проявление ишемии миокарда, особенно у детей, имевших симметричный тип внутриутробной задержки роста. Синдром ранней реполяризации желудочков выявлялся у 6,98% детей подгруппы 1а, у 15,39% детей подгруппы 1б, у 5,77% детей 2-й группы. Частота нарушений процессов реполяризации в миокарде оставалась высокой и в динамике практически не изменилась, определялась у 65,12% детей подгруппы 1а и у 73,08% детей 2-й группы, а у детей подгруппы 1б увеличилась до 76,92%.

У детей подгруппы 1а аневризма межпредсердной перегородки, выявляемая ранее, исчезла, но появилась у 1 (2,63%) ребенка. Частота прогиба передней створки митрального клапана увеличилась до 28,95%. Дефект межжелудочковой перегородки имел место только у 1 ребенка. Частота функционирующего межпредсердного сообщения в динамике уменьшилась до 31,58%.

Таблица 4. ЭКГ-показатели у детей в 3 и 6 мес жизни ($M \pm m$)

Table 4. ECG indexes at children in 3 and in 6 months of life

Показатель	1-я группа		2-я группа	3-я группа
	подгруппа 1а	подгруппа 1б		
3 мес жизни	n=44	n=12	n=61	n=25
Частота сердечных сокращений в минуту	147,4±14,13*	152,33±12,48**	145,96±17,74*»	148,12±2,41
Длительность сердечного цикла, с	0,41±0,04*	0,4±0,03**	0,42±0,05*	0,4±0,02
Амплитуда зубца P, мм	1,28±0,38*	1,54±0,54**	1,35±0,47^»	0,15±0,05
Ширина зубца P, с	0,05±0,01	0,05±0,007	0,05±0,01	0,055±0,004
Длительность интервала P–Q, с	0,09±0,02	0,09±0,02	0,09±0,01	0,099±0,003
Длительность комплекса QRS, с	0,055±0,009	0,055±0,007	0,055±0,01	0,055±0,002
Амплитуда зубца T, мм	2,22±0,84*	2,59±1,08**	2,4±0,97^»*	2,19±0,6
Длительность интервала Q–T, с	0,25±0,02	0,25±0,01	0,25±0,05	0,27±0,02
Длительность интервала Q–T ₁ , с	0,13±0,02	0,13±0,02	0,13±0,02	–
Длительность интервала T ₁ –T, с	0,12±0,03	0,11±0,03	0,12±0,02	–
6 мес жизни	n=43	n=13	n=52	n=25
Частота сердечных сокращений в минуту	136,6±19,23*	135,92±16,26*	136,96±18,15*	140,01±1,7
Длительность сердечного цикла, с	0,45±0,06*	0,45±0,05*	0,46±0,06*	0,42±0,02
Амплитуда зубца P, мм	1,44±0,45*	1,41±0,39*	1,54±0,5^»*	0,17±0,04
Ширина зубца P, с	0,06±0,01*	0,06±0,008	0,05±0,009	0,055±0,004
Длительность интервала P–Q, с	0,1±0,02	0,09±0,01	0,1±0,01	0,1±0,004
Длительность комплекса QRS, с	0,06±0,01	0,06±0,01	0,06±0,01	0,055±0,002
Амплитуда зубца T, мм	2,43±0,83	2,55±1,4#	2,56±1,03^	2,19±0,6
Длительность интервала Q–T, с	0,25±0,02	0,26±0,02	0,25±0,02	0,27±0,02
Длительность интервала Q–T ₁ , с	0,13±0,02	0,15±0,03	0,13±0,02	–
Длительность интервала T ₁ –T, с	0,12±0,02	0,12±0,02	0,12±0,02	–

У детей подгруппы 1б аномальный дренаж одной из легочных вен сохранялся у 1 (7,69%) ребенка. Прогиб передней створки митрального клапана появился у 1 ребенка. Дефекты межжелудочковой перегородки не определялись ни у кого из детей. Это возможно, так как в раннем неонатальном периоде жизни они выявлялись в основном в мышечной части межжелудочковой перегородки. Один ребенок с дефектами межпредсердной и межжелудочковой перегородок успешно оперирован. Частота функционирующего межпредсердного сообщения в динамике уменьшилась до 15,39%.

Прогиб передней створки митрального клапана имел место у 4 (11,43%) детей, дефект межжелудочковой перегородки – у 1 (2,86%), межпредсердное сообщение функционировало у 7 (20%) детей 2-й группы.

Как представлено в табл. 5, у детей подгруппы 1а средние значения конечного диастолического и конечного систолического размера левого желудочка оказались меньшими ($p < 0,05$). У детей подгруппы 1б наблюдались подобные изменения, но средние значения фракции укорочения и фракции выброса левого желудочка были меньше ($p < 0,05$).

Таблица 5. Морфогемодинамические параметры сердца у детей в возрасте 6 мес жизни, ($M \pm m$)
 Table 5. Morphological and haemodinamical parameters of heart at children at the age of 6 months of life

Показатель	1-я группа		2-я группа (n=35)	3-я группа (n=25)
	подгруппа 1а (n=38)	подгруппа 1б (n=13)		
Морфологические данные				
Диаметр корня аорты, мм	13,88±0,96*	14,37±0,93*#	14,52±1,33*^	12,3±0,22
РАК, мм	7,57±1,13*	7,62±1,22*	8,11±1,36*^»	—
Диаметр ЛА, мм	8,86±0,97*	9,34±0,91*#	9,05±0,86*^	—
КДРЛЖ, мм	21,86±4,11*	22,96±3,57*#	23,32±2,36*^»	24,15±1,22
КСРЛЖ, мм	14,38±2,31*	15,13±3,67*#	14,73±1,6*»	14,78±0,9
ТМЖП, мм	4,39±1,25*	4,58±1,93*#	4,77±1,67*^»	3,42±0,068
ТЗСЛЖ, мм	4,35±0,33*	4,29±0,5*	4,44±0,4*»	3,71±0,05
ФУ ЛЖ, %	36,03±5,57*	35,08±6,08#	36,46±7,55*»	38,5±0,79
ФВ ЛЖ, %	68,21±4,33*	66,77±7,56#	68,83±8,11*»	71,5±1,6
Гемодинамические данные				
ЧСС, уд/мин	137,53±18,7*	143,69±28,98#	133,46±17,24»	—
УО, мл	10,97±2,82*	10,65±2,83*	11,31±2,97*^»	14,58±0,51
МОК, л/мин	1,49±0,33*	1,54±0,52#	1,47±0,39»	1,94±0,25
Максимальные скорости кровотока через клапанные отверстия, зарегистрированные в режиме доплерэхокардиографии				
МК:				
пик Е, м/с	1,24±0,26	1,24±0,32	1,11±0,32^»	1,0 (0,8—1,2)
пик А, м/с	1,01±0,15	1,01±0,22	0,94±0,2^»	—
ТК:				
пик Е, м/с	0,76±0,17	0,84±0,2#	0,73±0,16»	0,6 (0,5—0,8)
пик А, м/с	0,74±0,12	0,8±0,16#	0,75±0,16»	—
АК, м/с	1,08±0,12	1,09±0,14	1,08±0,2	1,5 (1,2—1,8)
ПК, м/с	1,03±0,14	1,17±0,14#	1,04±0,18»	0,9 (0,7—1,1)

Заключение

Наличие у детей внутриутробной задержки роста в анамнезе должно нацелить неонатологов, педиатров на проведение комплексного обследования для выявления особенностей функционирования вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем, составления персонализированного алгоритма диспансерного наблюдения и реабилитационных мероприятий. У детей, имевших разные типы внутриутробной задержки роста, доказаны достоверно значимые особенности вегетативной регуляции сердечной деятельности, функций миокарда (возбудимости, автоматизма, проводимости, сократимости) и морфогемодинамических параметров сердца при рождении в возрасте 1, 3 и 6 мес жизни. У обследованных детей установлена заинтересованность разных звеньев патогенеза и компенсации в функционировании сердечно-сосудистой системы, что закладывает основу патологии и требует проведения электрокардиографического и ультразвукового исследований, консультации детского кардиолога (начиная с этапа родильного дома) и последующего персонализированного диспансерного

наблюдения с корригирующими мероприятиями в амбулаторно-поликлиническом звене.

Наличие симметричного типа внутриутробной задержки роста в сравнении с асимметричным типом у детей связано со следующими изменениями:

- в раннем неонатальном периоде жизни — с меньшей симпатической активностью; сопоставимыми частотой сердечных сокращений, амплитудой зубца *P*, скоростью внутрисердечного проведения, большей амплитудой зубца *T*, сопоставимой частотой нотопопных нарушений ритма сердца, синдрома ранней реполяризации желудочков, меньшей частотой нарушений внутрисердечного проведения и реполяризационных процессов в миокарде, большей частотой дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок, функционирования межпредсердного сообщения и артериального протока, меньшим утолщением межжелудочковой перегородки и большим истончением задней стенки левого желудочка, меньшей частотой снижения сократительной и нарушений релаксационной функций миокарда левого желудочка;

- в 1 мес жизни — с большей симпатической активностью, выраженными и частыми клиническими проявлениями вегетативной дисфункции; большей перегрузкой предсердий объемом и частотой нарушений реполяризационных процессов в миокарде; сопоставимой частотой сердечных сокращений и скоростью внутрисердечного проведения, меньшей частотой синусового ритма, сопоставимой частотой синусовых тахикардий/аритмий, меньшей частотой миграции водителя ритма сердца по предсердиям, нарушения внутрижелудочкового проведения по правой ножке пучка Гиса, большей частотой синдрома ранней реполяризации желудочков;
- в 3 мес жизни — с большей симпатической активностью; большей частотой сердечных сокращений, перегрузкой предсердий объемом, сопоставимой скоростью внутрисердечного проведения, большей частотой синусового ритма сердца, синусовых тахикардий/аритмий, синусовых аритмий в пределах нормокардии, нарушений реполяризационных процессов в миокарде и внутрижелудочкового проведения по правой ножке пучка Гиса, синдрома ранней реполяризации желудочков;
- в 6 мес жизни — с меньшей симпатической активностью; сопоставимыми частотой сердечных сокращений, амплитудой зубца *P*, скоростью внутри-

сердечного проведения, частотой синусового ритма сердца и миграции водителя ритма сердца по предсердиям; большей частотой нарушения обменных процессов в миокарде; меньшей частотой нарушений внутрижелудочкового проведения; большей частотой синдрома ранней реполяризации желудочков, меньшей частотой прогиба передней створки митрального клапана, функционирования межпредсердного сообщения, большим утолщением межжелудочковой перегородки, большей частотой снижения сократительной и нарушений релаксационной функции миокарда левого желудочка.

Вывод

У детей с симметричным типом внутриутробной задержки роста, в отличие от асимметричного, в динамике первого полугодия жизни наблюдается нарушение вегетативной регуляции сердечной деятельности, менее выраженное при рождении, с ухудшением в динамике. При рождении дети имеют морфологические особенности сердца и большую частоту функционирования фетальных коммуникаций. Нарушение обменных процессов в миокарде преобладает с 1 мес жизни и к концу первого полугодия жизни имеет место большая частота изменений, схожих с гипертрофической кардиопатией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ветеркова З.А., Евстифеева Г.Ю., Альбакасова А.А. Морфофункциональные особенности сердечной деятельности у детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития в различные возрастные периоды. Интеллект. Инновации. Инвестиции 2012; 1: 124–128. [Veterkova Z.A., Evstifeeva G. Yu., Al'bakasova A.A. Morphofunctional features of cardiac activity in prenatal development delay children at different ages. Intellekt. Innovatsii. Investitsii 2012; 1: 124–128. (in Russ)].
2. Иванов Д.О., Козлова Л.В., Деревцов В.В. Вегетативная дисфункция и адаптационно-резервные возможности у детей, рожденных с внутриутробной задержкой роста, в первом полугодии жизни. Педиатр 2016; 4(7): 77–89. [Ivanov D.O., Kozlova L.V., Derevcov V.V. Autonomic nervous system dysfunction and adaptive reserves potential in infants born with intrauterine growth restriction in the first six months of life. Pediatr 2016; 4(7): 77–89. (in Russ)].
3. Козлова Л.В., Иванов Д.О., Деревцов В.В., Прийма Н.Ф. Изменения сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных с задержкой роста плода, в первом полугодии жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 6(61): 59–67. [Kozlova L.V., Ivanov D.O., Derevcov V.V., Priyma N.F. Changes in the cardiovascular system of infants born with intrauterine growth restriction in the first six months of life. Ros vestn perinatol i pediatri 2016; 6(61): 59–67. (in Russ)].
4. Марковский В.Д., Мирошниченко М.С., Плитень О.Н. Патоморфология сердца плодов и новорожденных при различных вариантах задержки внутриутробного развития. Перинатол и педиатр 2012; 2(50): 075. [Markovskiy V.D., Miroshnichenko M.S., Pliten' O.N. Pathomorphology of the fetus and newborn heart in various kinds of prenatal development delay. Perinatol i pediatri 2012; 2(50): 075. (in Russ)].
5. Мирошниченко М.С. Патогистологические особенности сердца и органов мочевыделительной системы у плодов и новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Украинский журнал нефрологии та діалізу 2013; S3: 77–82. [Miroshnichenko M.S. Pathohistological features of the heart and urinary system in fetuses and newborns with prenatal development delay. Ukrains'kiy zhurnal nefrologii ta dializu 2013; S3: 77–82. (in Ukr)].
6. Ожегов А.М., Трубочев Е.А., Петрова И.Н. Мозговая и сердечная гемодинамика у детей первого года жизни, родившихся с задержкой внутриутробного развития. Детская больница 2012; 48(2): 34–36. [Ozhegov A.M., Trubachev E.A., Petrova I.N. Brain and heart hemodynamics in children in the first year of life with prenatal development delay. Detskaya bol'nitsa 2012; 48(2): 34–36. (in Russ)].
7. Петрова И.Н. Особенности неонатального периода у доношенных детей с задержкой внутриутробного развития. Врач-аспирант 2013; 56(1.1): 218–226. [Petrova I.N. Features of the neonatal period in full-time infants with prenatal development delay. Vrach-aspirant 2013; 56(1.1): 218–226. (in Russ)].

Поступила 16.01.17

Received on 2017.01.16

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо иной поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

The authors declare no financial or any other support / conflict of interest, which should be reported.

Неинвазивный метод прогнозирования гемолитической болезни плода

Е.Н. Кравченко, М.А. Ожерельева, Л.В. Куклина

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

A noninvasive method for the prediction of fetal hemolytic disease

E.N. Kravchenko, M.A. Ozherelyeva, L.V. Kuklina

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

Цель исследования: усовершенствовать диагностику гемолитической болезни плода.

Основную группу составили 42 беременные, новорожденные которых имели гемолитическую болезнь разной степени тяжести. В зависимости от степени тяжести гемолитической болезни новорожденных женщины были разделены на три подгруппы: 1-я подгруппа — беременные, новорожденные которых родились с гемолитической болезнью тяжелой степени ($n=14$), 2-я подгруппа — средней степени ($n=11$), 3-я подгруппа — легкой степени ($n=17$). В группу сравнения включены 42 беременные, дети которых родились без признаков гемолитической болезни. Проводился анализ кривых скоростей кровотока в средней мозговой артерии плода с 25-й по 39-ю неделю беременности.

Результаты. Максимальные значения пиковой систолической скорости кровотока наблюдались в 1-й подгруппе, однако даже при выраженном анемическом синдроме у плода показатель не превышал 1,5 МоМ. Шкала оценки параметров кровотока в средней мозговой артерии плода была разделена на две зоны: зона 1 — граница значений пиковой систолической скорости кровотока от медианы до полученного срединного значения, зона 2 — граница значений пиковой систолической скорости кровотока от полученного значения до 1,5 МоМ.

Заключение. Нахождение величины пиковой систолической скорости кровотока в зоне 2 либо же динамическое ее изменение с переходом в эту зону может служить прогностическим фактором развития гемолитической болезни плода тяжелой степени.

Ключевые слова: дети, плод, новорожденный, резус-фактор, резус-иммунизация, гемолитическая болезнь плода и новорожденного, доплерометрия.

Для цитирования: Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А., Куклина Л.В. Неинвазивный метод прогнозирования гемолитической болезни плода. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(2): 39–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-39-44

Objective: to improve the diagnosis of fetal hemolytic disease.

Subjects and methods. A study group consisted of 42 pregnant women whose newborn infants had varying degrees of hemolytic disease. The women were divided into 3 subgroups according to the severity of neonatal hemolytic disease: 1) pregnant women whose neonates were born with severe hemolytic disease ($n = 14$); 2) those who gave birth to babies with moderate hemolytic disease ($n = 11$); 3) those who delivered infants with mild hemolytic disease ($n = 17$). A comparison group included 42 pregnant women whose babies were born without signs of hemolytic disease. Curves for blood flow velocity in the middle cerebral artery were analyzed in a fetus of 25 to 39 weeks' gestation.

Results. The peak systolic blood flow velocity was observed in Subgroup 1; however, the indicator did not exceed 1.5 MoM even in severe fetal anemic syndrome. The fetal middle artery blood flow velocity rating scale was divided into 2 zones: 1) the boundary values of peak systolic blood flow velocity from the median to the obtained midscore; 2) the boundary values of peak systolic blood flow velocity of the obtained values of as high as 1.5 MoM.

Conclusion. The value of peak systolic blood flow velocity being in Zone 2, or its dynamic changes by transiting to this zone can serve as a prognostic factor in the development of severe fetal hemolytic disease.

Key words: infants, fetus, newborn infants, rhesus factor, Rh immunization, fetal and neonatal hemolytic disease, Doppler study.

For citation: Kravchenko E.N., Ozherelyeva M.A., Kuklina L.V. A noninvasive method for the prediction of fetal hemolytic disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(2): 39–44 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-39-44

Проблема гемолитической болезни плода остается актуальной и в современном акушерстве. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах РФ, существенно отличаются от данных зарубежных авторов. В России доля резус-иммунизированных женщин составляет 1,2% [1]. Мертворождаемость в результате несовместимости крови матери и плода по резус-системе

достигает 18%, развитие гемолитической болезни новорожденных, родившихся у женщин с резус-иммунизацией, — 63%. Показатель перинатальной заболеваемости и смертности от гемолитической болезни плода составляет 9,9 — 1,46% от всех родившихся [4], что выше, чем в развитых странах Европы и Америки [2, 3].

При отсутствии медицинского вмешательства в 50% случаев плод имеет только умеренные признаки гемолитической болезни и не нуждается в лечении; в 20–25% случаев наблюдается тяжелое течение гемолитической болезни плода с антенатальной гибелью до 34-й недели гестации. Современные методы диагностики состояния плода, подходы к ведению беременности, активное применение внутриматочных внутрисосудистых инфузий плоду

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Кравченко Елена Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Омского государственного медицинского университета

Ожерельева Мария Александровна — асс. кафедры акушерства и гинекологии Омского государственного медицинского университета

Куклина Лариса Владимировна — к.м.н., асс. кафедры акушерства и гинекологии Омского государственного медицинского университета

644043 г. Омск, ул. Ленина, д. 12

снизили последний показатель до 10% [5, 6], однако методы требуют дальнейшего изучения и совершенствования.

Основной неинвазивный метод диагностики гемолитической болезни плода — ультразвуковое исследование с доплерометрией пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода [7–10]. Ни один фетометрический признак не является критерием, позволяющим с высокой степенью вероятности диагностировать степень тяжести гемолитической болезни плода [4]. Основные ультразвуковые маркеры заболевания: увеличение толщины плаценты, размеров печени и селезенки, многоводие, наличие свободной жидкости в серозных полостях плода, увеличение диаметра вены пуповины, двойной контур головки плода [11].

Метод доплерометрии пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода основан на том, что при увеличении степени тяжести гемолитической болезни скорость кровотока в средней мозговой артерии выше, чем у плода того же срока гестации, и степень изменения скорости кровотока обратно коррелирует с уровнем гематокрита [12–14]. Диагностическое значение данного метода определяется патогенетическими механизмами формирования у плода гипердинамического типа кровообращения как результата гипоксии [15]. Известно, что увеличение скорости кровотока в средней мозговой артерии более 1,5 МоМ для данного срока гестации свидетельствует о средней либо тяжелой степени анемии у плода. Чувствительность метода при определении анемии средней и тяжелой степени составляет 100%, легкой — 83%, частота ложноположительных результатов варьирует от 10 до 12%. Этот метод в настоящее время признается в качестве наиболее эффективного для неинвазивного определения умеренной и тяжелой степени анемии плода и окончательно заменил спектрофотометрический анализ амниотической жидкости [9, 16–18]. Отмечено, что у всех без исключения плодов со средней и тяжелой степенью тяжести анемии максимальная систолическая скорость в средней мозговой артерии в 1,5 раза и более превышает нормативные показатели; аналогичные данные получены и другими исследователями [19, 20]. При тщательном мониторинге пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода необходимость проведения инвазивных методов диагностики, таких как кордоцентез и амниоцентез, снижается, но не более чем на 70–80% [9].

Метод оценки пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода как неинвазивной диагностической процедуры для первичной диагностики у сенсibilизированных беременных тяжелого анемического синдрома у плода в популяции РФ обладает чувствительностью 100%, специфичностью 94,1%, предсказательной ценностью положительного результата 94,1%, точностью предсказания 94,7% [4].

Таким образом, ультразвуковое исследование с ранним (18–20 нед) тестированием признаков гемолитической болезни плода, определением пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии является основным методом диагностики гемолитической болезни новорожденных.

Цель исследования — усовершенствовать прогнозирование гемолитической болезни плода.

Характеристика обследованных и методы исследования

В исследование включены 84 беременных в возрасте 27–35 лет с резус-отрицательной принадлежностью крови. Беременные женщины находились на лечении в акушерском отделении патологии беременности БУЗОО «ГКПЦ» г. Омска в период 2010–2015 гг. Основная группа состояла из 42 беременных, новорожденные которых имели гемолитическую болезнь разной степени тяжести. В зависимости от степени тяжести гемолитической болезни новорожденных женщины были разделены на три подгруппы: 1-я подгруппа — беременные ($n=14$), новорожденные которых родились с гемолитической болезнью тяжелой степени, 2-я — средней степени ($n=11$), 3-я — легкой ($n=17$). В группу сравнения включены 42 беременные, дети которых родились без признаков гемолитической болезни. Все исследования проводились на сроках с 25 по 39 неделю беременности.

Критериями включения в основную группу были: информированное добровольное согласие на участие в исследовании, одноплодная беременность, резус-отрицательная принадлежность крови беременной, резус-положительная принадлежность крови новорожденного, наличие анти-RH(D)-антител. Критерии исключения: тяжелая соматическая патология, многоплодная беременность, миома матки больших размеров, наличие злокачественных новообразований, отказ женщины от участия в исследовании.

Критерии включения в группу сравнения: паритет беременности, равный двум и более, отсутствие анти-RH(D)-антител, резус-отрицательная принадлежность крови беременной, резус-положительная принадлежность крови новорожденного. Критерии исключения из группы сравнения совпадали с таковыми в основной группе.

Ультразвуковую фетометрию и доплерометрию плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока выполняли на ультразвуковом диагностическом приборе экспертного уровня «Voluson 730 Expert» (GE, США), оснащенном доплеровским блоком, который позволяет осуществлять триплексное сканирование: ультразвуковое изображение, цветное доплеровское картирование кровотока в исследуемом сосуде и одновременную регистрацию доплерограммы. Использовался конвексный трансабдоминальный датчик, работающий в импульсном режиме.

Для устранения низкочастотности сигналов, производимых движениями стенок сосудов, применялся фильтр. Для исключения влияния высокоамплитудных дыхательных движений и двигательной активности плода на кровоток исследование проводили в период парадоксального и ортодоксального сна плода. Тестировались признаки гемолитической болезни плода: увеличение окружности живота, расширение вены пуповины (более 10 мм), утолщение плаценты (на 0,5 – 1,0 мм и более), многоводие, увеличение вертикального размера печени, признаки водянки плода (гидроперикард, асцит, гидроторакс, кардиомегалия, отек кожи головы), увеличение эхогенности кишечника. Также оценивалось состояние плаценты, ее расположение, соответствие степени зрелости плаценты гестационному сроку, количество околоплодных вод.

При доплерометрическом исследовании проводился анализ кривых скоростей кровотока в артерии пуповины, средней мозговой артерии, правой и левой маточных артерий. Систоло-диастолическое отношение определялось как соотношение максимальной систолической (А) и конечной диастолической (В) скорости кровотока. Определялся также индекс резистентности, представляющий собой отношение разности максимальной систолической скорости (А) и конечной диастолической скорости (В) к максимальной систолической скорости кровотока (А). Систоло-диастолическое отношение и индекс резистентности использовались для оценки состояния резистентности периферической части сосудистого русла для артерии пуповины, средней мозговой и маточных артерий. Доплерометрическое измерение максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода проводили, используя метод G.Mari. Определение пиковой систолической скорости кровотока осуществлялось при соблюдении следующих условий: возможности ручной коррекции угла инсонации, получения аксиального сечения головы плода на уровне сфеноидальных костей, визуализации виллизиева круга с помощью цветного доплеровского картирования, визуализации затем одной из средних мозговых артерий вдоль сфеноидальной кости по направлению кпереди и латерально. Измерение максимальной систолической скорости кровотока проводилось в проксимальном отделе средней мозговой артерии на 1–2 мм выше ее отхождения от виллизиева круга при угле инсонации, равном нулю. Полученные абсолютные величины максимальной систолической скорости кровотока представляли в виде МоМ, что отражало их отклонение от медианы для соответствующего срока беременности. Ускорение кровотока в средней мозговой артерии плода выше 1,5 МоМ считали диагностическим значением, характерным для среднетяжелой и тяжелой анемии у плода.

Статистический анализ проводился с учетом требований к обработке медицинских количественных данных с использованием программ Statistica 8.0. Для проверки статистических гипотез о виде распределения были применены критерии Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и Лиллиефорса. Распределение вариационных рядов не соответствовало закону нормального для большинства переменных, кроме того, не было равенства дисперсий. Поэтому проверку статистических гипотез проводили с помощью соответствующих непараметрических критериев. Для представления количественных данных использовали показатель медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ; UQ). Качественные бинарные признаки представлены в виде относительной частоты (%). Для проверки статистических гипотез при парном сравнении независимых переменных использовался дисперсионный анализ (ANOVA) Краскела–Уоллеса и критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Спирмена, качественные признаки сравнивались с помощью критерия χ^2 [21]. Во всех случаях нулевая гипотеза отвергалась, а альтернативная принималась при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Мощностные исследования были $\geq 0,85$, что свидетельствовало о достоверности полученных результатов.

Результаты и обсуждение

При статистическом анализе вышеуказанных параметров ультразвукового исследования у беременных значимых различий между результатами у обследуемых основной группы и группы сравнения не выявлено: $\chi^2 = 6,0$; $df = 3$; $p = 0,1$. Не установлено статистически значимых различий по частоте регистрации утолщения плаценты, увеличения окружности живота, многоводия, признаков водянки плода, гепатомегалии и в подгруппах основной группы: $\chi^2 = 3,6$; $df = 8$; $p = 0,9$. Таким образом, не удалось выявить ни одного фетометрического критерия, который бы являлся прогностическим в отношении развития гемолитической болезни плода. Утолщение плаценты регистрировалось в 14,6% наблюдений у беременных основной группы, причем одинаково часто в различных подгруппах; в группе сравнения изменения данного параметра не выявлено.

Тестировались параметры кровотока в средней мозговой артерии плода. Максимальные значения показателя достоверно чаще наблюдались в 1-й подгруппе ($p < 0,05$) по сравнению с остальными подгруппами и группой сравнения ($p = 0,0001$, $p = 0,01$, $p = 0,0000$), однако даже при выраженном анемическом синдроме у плода пиковая систолическая скорость кровотока не превышала уровня 1,5 МоМ (рис. 1). Это побудило нас провести более детальный анализ динамического изменения анализируемого показателя. Для понимания

тенденции динамического изменения изучаемого явления мы разделили шкалу оценки показателей кровотока в средней мозговой артерии плода на две зоны, границей раздела явилась медиана значений между нормой и 1,5 МоМ к данному сроку гестации. Зона 1 — граница значений пиковой систолической скорости кровотока от нормы (50-й перцентиль) до медианы, зона 2 — граница значений пиковой систолической скорости кровотока от медианы до 1,5 МоМ для данного срока гестации (рис. 2, 3).

При динамическом наблюдении тестирование значений пиковой систолической скорости кровотока показало, что максимально высокие значения регистрировались достоверно чаще в 1-й подгруппе, чем в подгруппе, где развилась гемолитическая болезнь новорожденных средней степени тяжести, и группе сравнения — $p=0,003$; $p=0,0004$ (рис. 4).

Проанализировано динамическое изменение пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода, выявлены корреляционные связи перехода величины этого показателя из зоны 1 в зону 2 с другими изучаемыми явлениями. Установлено, что именно в группах, где развивается тяжелая гемолитическая болезнь новорожденных, достоверно чаще пиковая систолическая скорость кровотока находилась в зоне 2 либо при наблюдении в динамике переходила из зоны 1 в зону 2. Для переменной скорости кровотока в средней мозговой артерии (условно зона 1 и зона 2) выявлены следующие важные связи с бинарными переменными: переливанием крови в анамнезе, наличием заменных переливаний крови, увеличением окружности живота, асцитом, летальным исходом, тяжестью гемолитической болезни новорожденных, а также лабораторными показателями.

Для выявления корреляционных связей между переменными использовали методы Спирмена и Гамма (для бинарных переменных). Коэф-

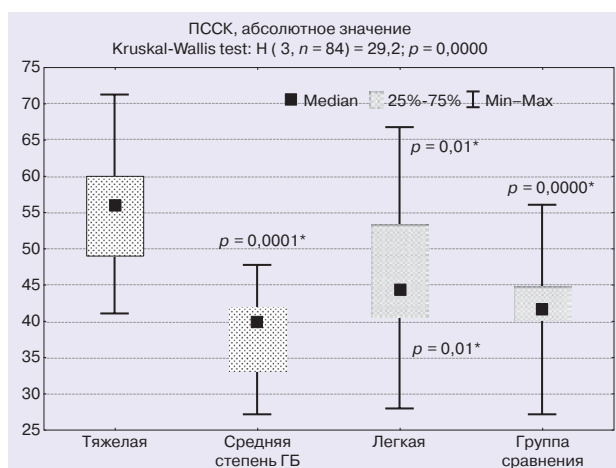


Рис. 1. Пиковая систолическая скорость кровотока (ПССК) в подгруппах основной группы и группе сравнения.

Различия между подгруппами, $p<0,05$ (ANOVA Краскела–Уоллиса), в сравнении с тяжелой (*) и средней (**) степенями гемолитической болезни — ГБ (критерий Манна–Уитни) статистически значимы, $p<0,05$ (составлено авторами).

Fig. 1. Peak systolic blood flow velocity (PSBFV) in subgroups of the main group and the comparison group. Differences between the groups, $p<0,05$ (ANOVA Kruskal Wallis), in comparison with the heavy (*) and average (**) degree (Mann Whitney test) were statistically significant, $p<0,05$ (compiled by the author).

фициент Гамма имел более высокие значения, так как приспособлен для определения связи бинарных (да/нет) переменных (см. таблицу). Полученные данные свидетельствуют о том, что изменение скорости кровотока в средней мозговой артерии (переход из зоны 1 в зону 2) коррелировало с указанными переменными. Следовательно, эти связи можно рассматривать как причинно-следственные.

Заключение

Таким образом, тестирование пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода при проведении доплерометрии является

Таблица. Статистически значимые корреляционные связи переменной зоны 1 или зоны 2 со всеми остальными изученными переменными

Table. A statistically significant correlation of the variable «zone 1 or 2» with all the other studied variables

Переменные	Коэффициенты корреляции	
	Спирмена (r_s)	Гамма
Переливание крови в анамнезе	−0,46	−1,00
Уровень билирубина, пуповинная кровь	0,48	0,70
Уровень гемоглобина (анализ 1)	−0,67	−0,99
Уровень гемоглобина (анализ 2)	−0,44	−0,66
Заменное переливание крови	0,58	0,93
Количество эритроцитов	−0,68	−1,00
Показатель гематокрита	−0,68	−1,00
Тяжесть гемолитической болезни новорожденных	0,49	0,86

Примечание. Указаны слабые ($r_s < 0,45$), средние ($0,45 \leq r_s < 0,70$), сильные ($r_s \geq 0,70$) корреляции по Спирмену (преобладали средние) и Гамма (преобладали сильные).

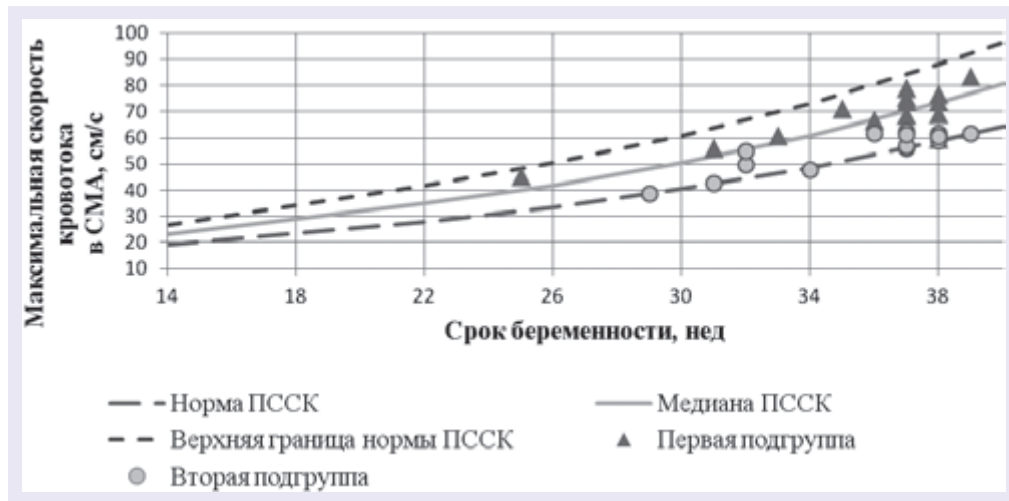


Рис. 2. Распределение пиковой систолической скорости кровотока (ПССК) в средней мозговой артерии (СМА) плодов 1-й и 2-й подгрупп основной группы (составлено авторами).

Fig. 2. Distribution of peak blood systolic flow velocity (PSBFV) in the middle cerebral artery (MCA), the fruit of the 1st and 2nd subgroups of the main group (compiled by the author).

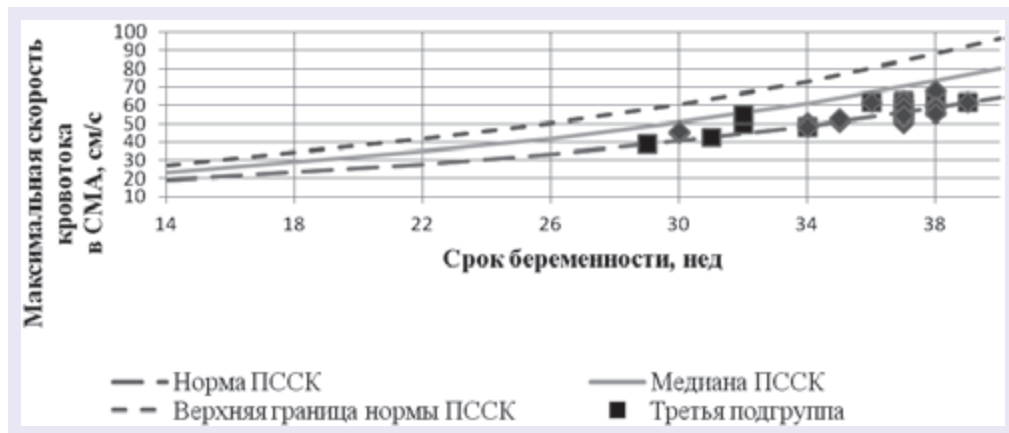


Рис. 3. Распределение пиковой систолической скорости кровотока (ПССК) в средней мозговой артерии (СМА) плодов 3-й подгруппы основной группы и группы сравнения (составлено авторами).

Fig. 3. Distribution of peak blood systolic flow velocity (PSBFV) in the middle cerebral artery (MCA) fruits 3rd subgroup of the main group and the comparison group (compiled by the author).

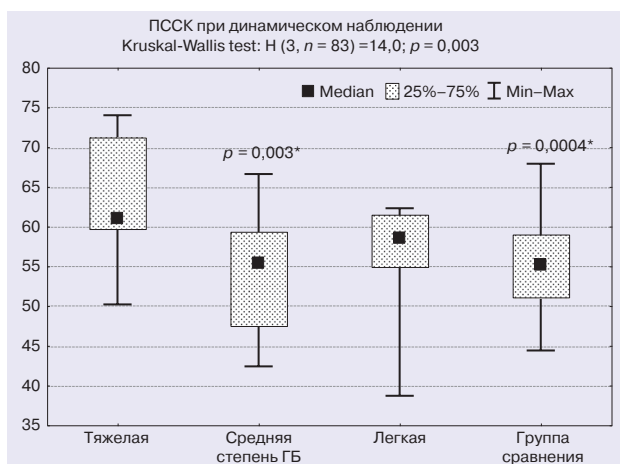


Рис. 4. Пиковая систолическая скорость кровотока (ПССК) при динамическом наблюдении в подгруппах основной группы и группе сравнения.

Различия между подгруппами (ANOVA Краскела–Уоллиса) в сравнении с тяжелой (*) степенью гемолитической болезни – ГБ (критерий Манна–Уитни) статистически значимы, $p < 0,05$ (составлено авторами).

Fig. 4. Peak systolic blood flow velocity (PSBFV) in the follow-up subgroups of the main group and the comparison group. Differences between the groups (ANOVA Kruskal–Wallis test) in comparison to the heavy (*) degree (Mann–Whitney test) were statistically significant, $p < 0,05$ (compiled by the author).

составляющей тактики ведения беременных с иммунизацией. Нахождение показателя пиковой систолической скорости кровотока в зоне 2 либо же динамическое изменение величины с переходом в эту зону может служить прогностическим фактором развития гемолитической болезни плода тяжелой степени.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Савельева Г.М. Некоторые актуальные вопросы акушерства. Акушерство и гинекология 2006; (3): 3–7. [Savel'eva G.M. Some actual problems of obstetrics. Akusherstvo i ginekologija 2006; (3): 3–7. (in Russ)]
2. Urgessa F., Tsegaye A., Gebrehiwot Y., Birhanu A. Assessment of feto-maternal hemorrhage among rhesus D negative pregnant mothers using the kleihauer-betke test (KBT) and flow cytometry (FCM) in Addis Ababa, Ethiopia. BMC Pregnancy Childbirth 2014; 14: 1: 358. DOI: 10.1186/1471-2393-14-358.
3. British Committee for Standards in Haematology. http://www.bcsghguidelines.com/documents/Anti-D_bcsgh_07062006.pdf.
4. Айламазян Э.К., Павлова Н.Г. Изоиммунизация при беременности. Санкт-Петербург: Н-Л, 2012; 27. [Ajlamazjan Je.K., Pavlova N.G. Of isoimmunisation during pregnancy. St. Petersburg: N-L, 2012; 27. (in Russ)]
5. Papantoniou N., Sifakis S., Antsaklis A. Therapeutic management of fetal anemia: review of standard practice and alternative treatment options. J Perinat Med 2013; 41: 1: 71–82. DOI: 10.1515/jpm-2012-0093.
6. Ожерельева М.А., Кравченко Е.Н., Ветров В.В., Иванов Д.О., Куклина Л.В. Профилактика гемолитической болезни плода и новорожденного и ее тяжелых форм при резус-конflikте (обзор литературы). Детская медицина Северо-Запада 2015; 6: (3): 42–48. [Ozherel'eva M.A., Kravchenko E.N., Vetrov V.V., Ivanov D.O., Kuklina L.V. Prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn and its severe forms with RH conflict (literature review). Detskaja medicina Severo-Zapada 2015; 6: (3): 42–48. (in Russ)]
7. Павлова Н.Г., Шелаев Е.В., Нагорнева С.В. Доплерометрия мозгового кровотока плода для диагностики тяжелых форм гемолитической болезни. Пренатальная диагностика 2007; 6: (3): 175–179. [Pavlova N.G., Shelaev E.V., Nagorneva S.V. Doppler study of fetal cerebral blood flow for the diagnosis of severe forms of hemolytic disease. Prenatal'naja diagnostika 2007; 6: (3): 175–179. (in Russ)]
8. Picklesimer A.H.¹, Oepkes D., Moise K.J. Determinants of the middle cerebral artery peak systolic velocity in the human fetus. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: (526): 1–4. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.04.002.
9. Mari G., Deter R.L., Carpenter R.L. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic. N Engl J Med 2000; 342: (1): 9–14. DOI: 10.1056/NEJM200001063420102.
10. Samson J., Block D., Mari G. Middle cerebral artery Doppler for managing fetal anemia. Clin. Obstet. Gynecol 2010; 53: (4): 851–857. DOI: 10.1097/GRF.0b013e3181fbaf6d.
11. Пренатальная эхография. Под ред. М.В. Медведева. Мо-

Также определена значимость прироста пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода в пределах, не превышающих 1,5 МоМ для данного срока гестации, в прогнозировании неблагоприятного перинатального исхода при резус-иммунизации.

- ска: Реальное время 2005; 560. [Prenatal echography. Editor M. V. Medvedev. Moscow: Real'noe vremja 2005; 560. (in Russ)]
12. Lubuský M., Procházka M., Santavý J. Actual management of pregnancies at risk for fetal anemia. Ceska Gynekol 2006; 71: (4): 272–280.
13. Mari G., Zimmermann R., Moise K.J.Jr. Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity and fetal hemoglobin after 2 previous intrauterine transfusions. Am J Obstet Gynecol 2005; 193: (3): 1117–1120. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2005.06.078>.
14. Mandic V., Mikovic Z., Filimonović D. Noninvasive diagnosis of fetal anemia in Rh-alloimmunized pregnancies by color Doppler. Med Pregl 2005; 58: (5–6): 275–278.
15. Moise K.J., Moise K.J.Jr. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol 2008; 198: (2): 161. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2007.10.788>.
16. Oepkes D., Seaward P. G., Frank P. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. N Eng J Med 2006; 355 (2): 156–164. DOI: 10.1056/NEJMoa052855.
17. Moise K.J.Jr., Moise K.J. Diagnosing hemolytic disease of the fetus – time to put the needles away? N Eng J Med 2006; 355 (2): 192–194. DOI: 10.1056/NEJMe068071.
18. Bennardello F., Coluzzi S., Curciarello G. Recommendations for the prevention and treatment of haemolytic disease of the foetus and newborn. Blood Transfus 2015; 13: (1): 109–134. DOI: 10.2450/2014.0119–14.
19. Абдрахманова Л.Р., Токтарова О.А., Ситарская М.В., Мусина Д.М. Анализ результатов доплерометрического исследования кровотока в средней мозговой артерии у плода при резус-иммунизации. Практическая медицина 2015; 4(89); 7–9. [Abdrahmanova L.R., Toktarova O.A., Sitarskaja M.V., Musina D.M. Analysis of the results doplomaticeskogo the study of blood flow in the middle cerebral artery in a fetus with RH-immunization. Prakticheskaja medicina 2015; 4(89); 7–9. (in Russ)]
20. Найденкова И.Е., Сичинава Л.Г. Диагностическая ценность изменений максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии при гемолитической болезни плода. Вопр гинекол, акуш перинатол 2012; (5): 13–18. [Najdenova I.E., Sichinava L.G. The diagnostic value of changes the maximum systolic blood flow velocity in the middle cerebral artery in hemolytic disease of the fetus. Voпр ginekol, akush perinatol 2012; (5): 13–18. (in Russ)]
21. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. СПб: Фолиант 2003; 432. [Zajcev V.M., Lifljandskij V.G., Marinkin V.I. Applied medical statistics. SPb.: Foliant, 2003; 432. (in Russ)]

Поступила 08.11.16.

Received on 2016.11.08

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо иной поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

The authors declare no financial or any other support / conflict of interest, which should be reported.

Мониторинг клинических проявлений скелетной родовой травмы

Д.В. Чекмарева, В.А. Вечеркин

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, Воронеж, Россия

Monitoring of the clinical manifestations of skeletal birth injuries

D.V. Chekmareva, V.A. Vecherkin

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia

Одним из часто встречающихся видов родового травматизма является травма опорно-двигательного аппарата: кефалогематомы теменных и затылочных областей, повреждения ключиц, трубчатых костей. Основными клиническими проявлениями родовой травмы служат: поднакостничные кровоизлияния, переломы, местный отек, ограничение движений, общие симптомы (негативная реакция и крик младенца, изменение показателей пульса и аускультативной картины сердца, артериального давления, бледность кожи и др.). Цель настоящего исследования — улучшение качества оказания медицинской помощи новорожденным путем мониторинга клинических проявлений родовой травмы.

Обследованы 67 новорожденных со скелетной родовой травмой. Выявлены существенные изменения в функционировании сердечно-сосудистой системы (снижение систолического и диастолического артериального давления, повышение пульсового давления, тахикардия, реже брадикардия, бледность кожи, приглушенность сердечных тонов); показатели болевого синдрома (умеренная и сильная боль по шкале NIPS у 1/3 пациентов); изменения ЭКГ-параметров (укорочение интервалов Q–T, R–R, расширение комплекса QRS, повышение систолического показателя); изменения по данным нейросонографии (перивентрикулярный отек и гипоксические изменения у всех новорожденных с родовой травмой).

Полученные данные являются объективными критериями тяжести состояния новорожденных и помогут оптимизировать комплексную терапию «маленьких» пациентов с родовой травмой скелета.

Ключевые слова: новорожденные, родовая травма, переломы, кефалогематома, боль, сердечно-сосудистая система, центральная гемодинамика.

Для цитирования: Чекмарева Д.В., Вечеркин В.А. Мониторинг клинических проявлений скелетной родовой травмы. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(2): 45–48. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–2–45–48

One of the most common types of birth injuries is locomotor trauma: cephalohematomas of the parietal and occipital regions, injuries of the clavicles and tubular bones. The main clinical manifestations of birth trauma are subperiosteal hemorrhages, fractures, local swelling, limited movements; common symptoms (a negative response and a baby's crying, changes in heart rate, cardiac auscultatory pattern, blood pressure, pale skin, etc.). The purpose of this study is to improve the quality of medical care for the newborns, by monitoring the clinical manifestations of birth trauma.

Sixty-seven newborn infants with skeletal birth trauma were examined. Significant changes were found in the function of the cardiovascular system (reduced systolic and diastolic blood pressure, increased pulse pressure, tachycardia, more rarely bradycardia, pale skin, and muffled heart sounds); indicators of pain syndrome (moderate and severe pain according to the Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) in one-third of the patients); electrocardiographic changes (shortening of the QT and RR intervals, extension of the QRS complex, increased systolic index); neurosonographic changes (periventricular edema and hypoxic changes in all newborns with birth trauma).

The findings are objective criteria for the severity of neonatal conditions and will assist in optimizing combination therapy for little patients with skeletal birth trauma.

Key words: neonates, birth trauma, fractures, cephalohematoma, pain, cardiovascular system, central hemodynamics.

For citation: Chekmareva D.V., Vecherkin V.A. Monitoring of the clinical manifestations of skeletal birth injuries. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(2): 45–48 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–2–45–48

По данным Всемирной организации здравоохранения, основными причинами смерти новорожденных являются преждевременные роды и низкая масса тела при рождении, инфекции, асфиксия и родовые травмы. На долю этих причин приходится почти 80% случаев смерти в данной возрастной группе [1].

К наиболее часто встречаемым родовым травмам относятся: кефалогематомы, переломы трубчатых

костей (плечевая, бедренная), переломы смешанных костей (ключиц) [2, 3]. В настоящее время в литературе нет сведений о комплексном обследовании и лечении новорожденных с родовой травмой. Не учитываются проявления травмы как комплекса типовых патологических процессов, происходящих в организме маленького пациента. В связи с вышеизложенным существует необходимость получения объективных критериев тяжести состояния новорожденных с родовыми травмами. Ими могут служить локализация травмы, шкала боли новорожденных, показатели артериального давления, частота сердечных сокращений, почасовой диурез, оценка цвета кожи (состояние периферической микроцир-

© Чекмарева Д.В., Вечеркин В.А., 2017

Адрес для корреспонденции: Чекмарева Дарья Владимировна — асс. кафедры детской хирургии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Вечеркин Владимир Александрович — д.м.н., проф., зав. кафедрой детской хирургии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

394024 Воронеж, ул. 45 Стрелковой Дивизии, д. 64

куляции), аускультативная картина сердца, а также показатели инструментальных исследований сердечно-сосудистой системы. Поскольку одним из общедоступных для лечебно-профилактического учреждения любого уровня, простых, неинвазивных и безопасных методов исследования сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста является электрокардиография (ЭКГ), то параметры, полученные с ее помощью, могут использоваться в диагностике сердечно-сосудистых нарушений при травме. Известно, что зубцы, комплексы, интервалы, сегменты ЭКГ соответствуют фазам сердечного цикла: систола предсердий (зубец *P*), систола желудочков (комплекс *QRST*), диастола желудочков (сегмент *T–P*) [4–6].

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 67 детей (29 девочек и 38 мальчиков) с родовыми травмами, находящихся на лечении в отделении хирургии новорожденных БУЗ ВО ВОДКБ №1 кафедры детской хирургии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко г. Воронежа за два года. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом учреждения (протокол №1 от 15 февраля 2013 г.). Структура родового травматизма представлена следующими нозологическими единицами: кефалогематомы теменных областей односторонние и двусторонние – 45 (67%) пациентов, в том числе у 11 – кефалогематомы общим объемом 10 – 20 мл, у 13 – объемом 21–40 мл, у 21 – объемом более 40 мл; закрытые переломы плечевых костей – у 8 (12%) новорожденных, закрытые переломы ключиц – у 12 (18%), закрытые переломы бедренных костей – у 2 (3%).

Были выделены и изучены следующие критерии тяжести состояния новорожденных с родовой травмой: данные рентгенографии пораженного сегмента опорно-двигательного аппарата и спондилографии, местный статус, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, пульсовое давление, частота сердечных сокращений, почасовой диурез, цвет кожи, звучность и ритмичность сердечных тонов при аускультации (как показатели центральной гемодинамики), показатели шкалы боли новорожденных Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) [7, 8], общие анализы крови, мочи, кислотно-основного состояния, показатели ультразвукового скрининга внутренних органов, показатели ЭКГ при поступлении.

Результаты и обсуждение

Анализ рентгенограмм пораженных сегментов опорно-двигательного аппарата показал преимущественную локализацию перелома в диафизах длинных трубчатых и смешанных костей. В местном статусе при переломах костей доминировал симптом ограничения движений и локальный отек в двух

случаях при переломе бедренной кости и в одном случае при переломе плечевой кости со смещением отломков.

На спондилограммах пациентов с родовой травмой у 15 (22%) новорожденных имелись признаки сопутствующей натальной травмы шейного отдела позвоночника (дислокация C_{II} или C_{III} тел позвонков), при этом в 11 (17%) случаях натальная травма шейного отдела позвоночника встречалась у пациентов с кефалогематомами. Оценка параметров центральной гемодинамики проводилась в сравнении с нормативами. Установлено снижение систолического артериального давления у 17 (25%) детей, диастолического – у 57 (85%), пульсового – у 3 (4%) [9]. Высокие значения пульсового артериального давления зарегистрированы у 30 (45%) пациентов. Тахикардия (частота сердечных сокращений более 160 в минуту) отмечалась у 22 (33%) новорожденных, брадикардия (частота сердечных сокращений менее 115 в минуту) – у 3 (4%). Снижения почасового диуреза и суточного диуреза у новорожденных с травмой не отмечалось. У 25 (37%) детей при поступлении наблюдалась бледность кожи, из них у 9 (14%) были переломы трубчатых костей, у 10 (15%) – переломы ключиц и у 5 (8%) – кефалогематомы больших объемов. У 13 (20%) пациентов с родовыми травмами аускультативно определялась приглушенность сердечных тонов, причем эту группу составили все пациенты с переломами трубчатых костей (10 детей) и 3 пациента с кефалогематомами больших объемов.

С учетом рекомендаций ВОЗ по обезболиванию всем новорожденным проводилась оценка болевого синдрома с помощью шкалы боли NIPS. Данная шкала включает анализ таких признаков, как выражение лица, плач, дыхание, частота сердечных сокращений, состояние бодрствования, положение верхних и нижних конечностей, сатурация кислорода. Согласно оценке по шкале NIPS, слабая боль (1–3 балла) определялась у 47 (70%) новорожденных, боль средней интенсивности (4–6 баллов) – у 15 (22%), сильная (7–10 баллов) – у 5 (8%). Таким образом, все новорожденные с родовой травмой испытывали боль, а 1/3 – боль средней и сильной интенсивности. При этом в группу испытывающих боль средней и сильной интенсивности входили все пациенты с переломами трубчатых костей за счет сильной и сверхсильной ноцицептивной афферентной импульсации, характерной для данного вида переломов. Болевой фактор в сочетании с механическим повреждением тканей и сосудов является мощным триггером функционального нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы в условиях травмы организма [4].

Анализ лабораторных данных у новорожденных с травмой выявил наличие распределительного лейкоцитоза в 52% случаев; у 5% отмечалась легкая анемия (больные с большими кефалогематомами).

У 7% пациентов обнаружена протеинурия, возможно связанная с травматическим повреждением мышечной ткани или с физиологической протеинурией периода новорожденности [10]. Компенсированный метаболический ацидоз отмечен у 14% детей.

По данным нейросонографии, у всех пациентов с родовой травмой были выявлены признаки гипоксии, перивентрикулярного отека, а в 12% случаев — внутрижелудочковые кровоизлияния. У 42% пациентов отмечались диффузные изменения почек и печени, у 6% — кровоизлияния в надпочечники по результатам ультразвукового скрининга внутренних органов.

Анализ ЭКГ проводился с учетом общеизвестных нормативов [11, 12]. Установлены следующие патологические изменения: резкое отклонение вправо электрической оси сердца — у 14 (21%) пациентов; укорочение комплекса *QRS* — у 8 (12%), расширение комплекса *QRS* — у 31 (46%); укорочение интервала *R–R* — у 33 (50%), увеличение интервала *R–R* — у 7 (11%); укорочение интервала *Q–T* — у 37 (55%), увеличение интервала *Q–T* — у 8 (12%); повышение систолического показателя — у 61 (92%).

Всем детям с выявленным умеренным и сильным болевым синдромом, помимо специального лечения (пункция кефалогематом, иммобилизация по Дезо при переломах ключиц на 10 дней, иммобилизация по Шеде при переломах трубчатых костей на 21 день), назначалась аналгезия (свечи парацетамол по ½ свечи 2 раза в сутки ректально в течение двух дней); при наличии гемодинамических нарушений в сочетании с патологическими изменениями на ЭКГ назначалась инфузия 5% раствора глюкозы 50–100 мл/сут, внутривенно на протяжении 2–3 дней. Восстановление клинических параметров гемодинамики и купирование болевого синдрома отмечались ко 2-м суткам госпитализации.

Заключение

Исследование показало наличие существенных особенностей течения патологических процессов при скелетной родовой травме у детей. Выявлено превалирование в структуре родового травматизма кефалогематом, реже встречались переломы ключиц и трубчатых костей. Нередко отмечалось сочетание с натальной травмой шейного отдела позвоночника. У новорожденных определялись значительные изменения центральной гемодинамики в виде снижения систолического и диастолического артериального давления, повышения пульсового давления, тахикардии, реже брадикардии, бледности кожи, приглушенности сердечных тонов. У всех детей отмечался болевой синдром, особенно при переломах трубчатых костей. В ½ случаев наблюдался лейкоцитоз. Патологические изменения при скрининговом ЭКГ-исследовании (укорочение интервалов *Q–T*, *R–R*, расширение комплекса *QRS*, повышение систолического показателя) свидетельствовали о компенсаторном напряжении функциональной деятельности сердечно-сосудистой системы в условиях травмы.

Результаты работы показывают необходимость комплексного обследования новорожденных со скелетной родовой травмой и не только обосновывают целесообразность специального хирургического лечения (пункции, иммобилизация), но и являются объективными критериями назначения анальгезирующей, инфузионной терапии. Материалы исследования помогут улучшить качество оказания специализированной медицинской помощи новорожденным с родовыми травмами скелета в детских отделениях родильных домов, перинатальных центрах, неонатальных хирургических отделениях клинических больниц.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Новорожденные: снижение смертности Информационный бюллетень №333 <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs333/ru> Ссылка активна на 28.02.17 [Newborns: reducing mortality. Fact sheet №333 <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs333/ru> The link is active on 2017.02. 28]
2. Баиров Г. А. Детская травматология. СПб: Питер 2000; 375. [Bairov G.A. Pediatric traumatology. SPb: Peter, 2000; 375. (in Russ)]
3. Исаков Ю.Ф., Дронов А.Ф. Детская хирургия. Национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 1256. [Isakov Y.F., Dronov A.F. Pediatric surgery. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media 2009; 1256. (in Russ)]
4. Лили Л.С. Патофизиология сердечно-сосудистой системы. М: Бином. Лаборатория знаний 2015; 735. [Lilly L.S. Pathophysiology of the cardiovascular system. Moscow: Binom. Laboratoriya znaniy 2015; 735. (in Russ)]
5. Яковлев В.Н. Нормальная физиология. Воронеж: Издательство Воронежского государственного университета 2001; 625. [Yakovlev V.N. Normal physiology. Voronezh: Izdatel'stvo Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta 2001; 625. (in Russ)]
6. Сафонов М.Ю. Электрокардиографическая диагностика функционального состояния гемодинамики. Воронеж: Издательство Воронежского государственного университета 2001; 26. [(Safonov, M.Yu. Electrocardiographic diagnosis of the functional state of hemodynamics. Voronezh: Izdatel'stvo Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta 2001; 26. (in Russ)]
7. Backus A.L. Validation of the Neonatal Infant Pain Scale. Masters Theses 1996; 280.
8. Оценка и ведение болевого синдрома у детей: Краткий курс компьютерного обучения, включающий рекомендации ВОЗ 2012 г по обезболиванию. М: Р. Валент 2014; 88. [Assessment and management of pain syndrome in children: a Brief computer training, including who guidelines, 2012 for anesthesia. Moscow: R. Valent 2014; 88. (in Russ)]
9. Воловик А.Б. Болезни сердца у детей. Л: Медгиз 1952; 256. [Volovik A.B. Heart Disease in children. Leningrad: Medgiz 1952; 256. (in Russ)]
10. Володин Н.Н., Байбарина Е.Н., Буслаева Г.Н., Дегтярев Д.Н. Неонатология. Национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 848. [Volodin N.N., Baybarina E.N., Buslaeva G.N., Degtyarev D.N. Neonatology. National leadership. M: GEOTAR-Media 2009; 848. (in Russ)]

Buslaeva G.N., Degtyarev D.N. Neonatology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media 2009; 848. (in Russ)]

11. Прахов А.В. Клиническая электрокардиография в практике детского врача. Н. Новгород: НижГМА 2009; 156. [Prahov A.V. Clinical electrocardiography in pediatric practice. N. Novgorod: NizhGMA 2009; 156. (in Russ)]

12. Фогельсон Л. И. Клиническая электрокардиография. М: Государственное издательство медицинской литературы 1957; 460. [Fogelson, L. I. Clinical electrocardiography. Moscow: Gosudarstvennoe izdatel'stvo meditsinskoj literatury 1957; 460. (in Russ)]

Поступила 21.11.16

Received on 2016.11.21

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо иной поддержки и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

The authors declare no financial or any other support, which should be reported.

Содержание витамина K₁ в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска

Л.Г. Киселева¹, Г.Н. Чумакова¹, А.Г. Соловьев¹, О.А. Харьковская¹, Д.С. Косяков², Н.В. Ульяновский², Е.М. Грызунова¹

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск;

²Центр коллективного пользования научным оборудованием «Арктика» ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», Архангельск, Россия

Vitamin K₁ levels in the umbilical cord blood of neonates in Arkhangelsk

L.G. Kiseleva¹, G.N. Chumakova¹, A.G. Soloviev¹, O.A. Kharkova¹, D.S. Kosyakov², N.V. Ulyanovsky², E.M. Gryzunova¹

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk;

²Arktika Center for Collective Use of Scientific Equipment, M.V. Lomonosov Northern (Arctic) Federal University, Arkhangelsk, Russia

Для оптимального течения биохимических процессов необходимо адекватное поступление витаминов, участвующих в метаболических реакциях организма. В основе патогенеза геморрагической болезни новорожденных лежит дефицит витамина K, оценка содержания которого в условиях Северо-Западного региона России проводилась впервые.

Цель: определить содержание витамина K₁ в пуповинной крови новорожденных.

Методы. Обследованы 40 доношенных новорожденных. Определение витамина K₁ осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии.

Результаты. Средний уровень витамина K₁ в пуповинной крови оказался очень низким и составил 0,05 (<0,03; 0,15) мкг/л. Не отмечено взаимосвязи между уровнем указанного микроэлемента и полом новорожденных ($p=0,854$), возраста матерей ($p=0,913$), наличием аборт ($p=0,568$), угрозы прерывания беременности ($p=0,109$), табакокурения ($p=0,923$).

Вывод. Выявлена очень низкая концентрация витамина K₁ в пуповинной крови новорожденных, что повышает риск реализации геморрагической болезни и требует экзогенного восполнения указанного витамина после рождения.

Ключевые слова: новорожденные дети, витамин K₁, пуповинная кровь.

Для цитирования: Киселева Л.Г., Чумакова Г.Н., Соловьев А.Г., Харьковская О.А., Косяков Д.С., Ульяновский Н.В., Грызунова Е.М. Содержание витамина K₁ в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(2): 49–53. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–2–49–53

The optimal course of biochemical processes needs adequate dietary intake of vitamins involved in the body's metabolic reactions. The basis for the pathogenesis of neonatal hemorrhagic disease is deficiency of vitamin K, the level of which in the North-Western Region of Russia was estimated for the first time.

Objective: to measure umbilical cord blood vitamin K₁ levels in newborn infants.

Methods. Forty full-term newborns were examined. Vitamin K₁ levels were determined using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

Results. The mean umbilical blood cord level of vitamin K₁ was very low and amounted to 0.05 (<0.03; 0.15) µg/l. This study revealed no relationship between the level of the above trace element and neonatal sex ($p=0,854$), maternal age ($p=0,913$), abortions ($p=0,568$), threatened abortion ($p=0,109$), smoking ($p=0,923$).

Conclusion. The umbilical cord blood concentration of vitamin K₁ in the newborns was found to be very low, which increases the risk of hemorrhagic disease and requires exogenous replenishment of the above vitamin after birth.

Key words: newborns, vitamin K₁, umbilical cord blood.

For citation: Kiseleva L.G., Chumakova G.N., Soloviev A.G., Kharkova O.A., Kosyakov D.S., Ulyanovsky N.V., Gryzunova E.M. Vitamin K₁ levels in the umbilical cord blood of neonates in Arkhangelsk. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(2): 49–53 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–2–49–53

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Киселева Лариса Григорьевна — к.м.н., доцент кафедры неонатологии и перинатологии Северного государственного медицинского университета

Чумакова Галина Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой неонатологии и перинатологии Северного государственного медицинского университета
Соловьев Андрей Горгонович — д.м.н., проф., зав. кафедрой психиатрии и клинической психологии Северного государственного медицинского университета

Харькова Ольга Александровна — к.псих.н., доцент кафедры психиатрии и клинической психологии Северного государственного медицинского университета

Грызунова Екатерина Михайловна — аспирант кафедры психиатрии и клинической психологии Северного государственного медицинского университета

163000 г. Архангельск, пр. Троицкий 51

Косяков Дмитрий Сергеевич — к.хим.н., доцент, директор Центра коллективного пользования научным оборудованием «Арктика» Северного (Арктического) федерального университета имени М.В. Ломоносова
163002 г. Архангельск, ул. Северодвинская 14

Ульяновский Николай Валерьевич — к.хим.н., старший научн. сотр. Центра коллективного пользования научным оборудованием «Арктика» Северного (Арктического) федерального университета имени М.В. Ломоносова
163002 г. Архангельск, ул. Северодвинская 14

Для оптимального течения биохимических процессов плоду и новорожденному необходимо адекватное поступление витаминов [1]. Исследования в условиях Европейского Севера немногочисленны: выявлены особенности обмена витамина С у новорожденных [2], проведено исследование обеспеченности диады мать—ребенок жирорастворимыми витаминами А, Е и водорастворимыми витаминами В₁, В₂ [3], отмечены особенности метаболического и микронутриентного статуса новорожденных детей [4].

Только в зарубежной научной литературе опубликованы немногочисленные результаты исследования витамина К₁ в пуповинной крови [5], что и обусловило актуальность выбранной темы. В условиях Северо-Западного региона России подобное исследование проведено впервые.

Цель исследования: определить содержание витамина К₁ в пуповинной крови новорожденных.

Характеристика детей и методы исследования

Для решения поставленной задачи в период с сентября по октябрь 2014 г. проведено поперечное обследование 40 новорожденных на базе родильного отделения ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница». Лабораторное исследование витамина К₁ в пуповинной крови проводилось на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Арктика» Северного (Арктического) федерального университета им. М.В. Ломоносова.

Критерии включения в исследование: доношенная беременность, отсутствие заболеваний печени и кишечника у беременных, роды через естественные родовые пути, отсутствие тяжелых осложнений родов. Критерии исключения: тяжелые заболевания новорожденного, потребовавшие реанимационных мероприятий в родильном зале, отказ матери от участия в исследовании.

Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск).

Кровь собирали в пробирки с антикоагулянтом после пересечения пуповины и центрифугировали при 2000 оборотах в течение 10 мин. Затем отбиралась плазма, которая до отправки в лабораторию хранилась в стеклянной пробирке с идентификационным номером при –20°C не более 2 сут.

Определение витамина К₁ проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии. Хроматографическое разделение осуществлялось в изократическом режиме на колонке с обращенно-фазовым сорбентом Zorbax Eclipse XDB-C18 2,1×100 мм 1,8 мкм (Agilent, США) с использованием хроматографической системы LC-30 Nexera (Shimadzu, Япония), состоящей из насоса LC-30AD, дегазатора DGU-A5, автосамплера SIL-30AC, термостата

колонок STO-30A. Нижний предел обнаружения (LOD), рассчитанный для отношения сигнал/шум, равного 3, составил 0,03 мкг/л.

Статистический анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS 18.0 для Windows. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены в виде средней арифметической (M) и ее стандартного отклонения (SD); величины с распределением, отличным от нормального, — медианы (Me) и перцентильного ранжирования (25-й и 75-й перцентили). Количественные различия между изучаемыми группами были оценены по непараметрическому критерию — Манна—Уитни U-тест. Для исследования силы связи между количественными переменными был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Критерий (χ^2) Пирсона применялся в случае поиска взаимосвязи между двумя номинальными переменными. Уровень критической статистической значимости составил $p \leq 0,05$.

Результаты

Средний возраст матерей, принимавших участие в исследовании, составил 26,0±3,8 года; 8 (20%) женщин являлись первобеременными, 6 (15%) — повторнобеременными первородящими и 26 (65%) — повторнобеременными повторнородящими. Среди экстрагенитальной патологии преобладали миопия легкой степени тяжести — у 8 (20%), вегетососудистая дистония — у 6 (15%), хронический пиелонефрит — у 5 (12,5%). В 2 случаях отмечена эпилепсия, в отдельных случаях — гестационный сахарный диабет, хронический бронхит, аллергодерматит. Среди осложнений беременности преобладали указания на анемию — у 12 (30%), угрозу выкидыша — у 6 (15%), в каждом четвертом случае антенатально была диагностирована хроническая фетоплацентарная недостаточность.

Исследование всех образцов пуповинной крови ($n=40$) показало в 14 (35,0%) пробах содержание витамина К₁ (филлохинона) ниже предела обнаружения (менее 0,03 мкг/л). Средний уровень витамина в пуповинной крови составил 0,05 (<LOD; 0,15) мкг/л ($\min < 0,03$; $\max 0,57$). Уровень филлохинона в пуповинной крови мальчиков ($n=24$) и девочек ($n=16$) не имел статистически значимых различий: 0,06 (<LOD; 0,15) и 0,04 (<LOD; 0,18) мкг/л соответственно ($p=0,854$). Влияния возраста матерей на содержание витамина К₁ в пуповинной крови новорожденных не отмечено ($r_s = -0,018$; $p=0,913$). Зависимости уровня витамина от наличия абортов в анамнезе и угрозы прерывания беременности в исследовании не обнаружено ($p=0,568$ и $p=0,109$ соответственно).

Половина ($n=20$) женщин, принимавших участие в исследовании, курили во время беременности в среднем по 7 (5;10) сигарет в сутки и, в соот-

ветствии с тестом K.Fagerström [6], имели легкую степень табачной зависимости. Средний возраст курящих матерей составил 26,9±3,5 года, некурящих – 25,2±3,9 года ($t=-1,465$, $df=38$, $p=0,151$). Отмечена взаимосвязь между возрастом матерей и количеством ежедневно выкуриваемых сигарет ($r_s=0,38$; $p=0,014$). В образцах крови новорожденных у курящих матерей содержание филлохинона составило 0,05 (<LOD; 0,13) мкг/л, у некурящих – 0,04 (<LOD; 0,17) мкг/л, статистически значимых различий между группами не установлено ($U=196,5$, $Z = -0,097$, $p=0,923$). Влияния количества выкуриваемых сигарет на содержание витамина К₁ в пуповинной крови новорожденных не выявлено ($r_s = -0,016$, $p=0,922$).

Статистически значимые различия наблюдались по антропометрическим показателям детей у курящих и некурящих во время беременности женщин (см. таблицу). Между массой, длиной, окружностью головы и окружностью груди новорожденных у курящих матерей и содержанием витамина К₁ корреляционные связи не обнаружены ($p=0,815$; $p=0,578$; $p=0,757$; $p=0,881$ соответственно). Задержка внутриутробного развития наблюдалась у 10 (50%) новорожденных, родившихся у курящих матерей. В группе детей, родившихся у некурящих матерей, указанное нарушение физического развития отмечено только у 2 (10%) младенцев при рождении ($\chi^2_{(1)}=7,62$, $p=0,006$). При сравнении уровня витамина К₁ у детей с задержкой внутриутробного развития и новорожденных без данного отклонения значимых различий не выявлено ($U=140,5$, $Z = -0,830$, $p=0,407$).

Проанализирована лекарственная терапия матерей перед родами. Витаминно-минеральные комплексы, в которых не содержится витамин К (Элевит, Матерна, Витрум, Компливит), получали 15 (37,5%) беременных; 2 (5%) женщины принимали на протяжении гравидарного периода противосудорожный препарат вальпроевой кислоты в дозе 750 и 900 мг/сут; 3 (7,5%) женщины получали парентерально антимикробный препарат из группы цефалоспоринов (цефазолин) в дозе 2–3 г/сут на протяжении недели до родов вследствие обострения пиелонефрита и бронхита. Отмечено, что в пуповинной крови новорожденных от этих матерей уровень филлохинона оказался ниже предела обнаружения (менее 0,03 мкг/л) и статистически значимо отличался

от уровня витамина К₁ в крови новорожденных, матери которых не принимали противосудорожные и антибактериальные препараты перед родами ($U=34,0$, $Z = -2,24$, $p=0,025$).

После рождения младенцы прикладывались к груди матери в родильном зале и в дальнейшем получали естественное вскармливание. Для профилактики геморрагической болезни новорожденных в первые сутки жизни всем детям вводился синтетический аналог витамина К (Викасол).

Обсуждение

Витамин К – важный жирорастворимый микроэлемент, который является необходимым ко-энзимом для γ -карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты различных белков, участвующих в свертывании крови, костном метаболизме, росте клеток и апоптозе [7]. Одним из природных видов указанного биологически активного соединения является витамин К₁ (филлохинон), который представлен в продуктах питания (зеленые листовые овощи, растительные масла, молоко) [8]. Приготовление пищи значительно не влияет на его содержание в продуктах [9]. У здорового взрослого человека среднее содержание витамина К₁ в крови составляет 0,15–1 мкг/л [10].

Для новорожденного единственным источником филлохинона является экзогенное поступление с женским молоком, искусственной питательной смесью или в виде лекарственного препарата, так как перенос витамина через плаценту ограничен, концентрация в пуповинной крови очень низкая и не зависит от приема витамина К₁ женщиной [11]. По этой причине большинство витаминно-минеральных комплексов для беременных не содержит в своем составе филлохинон.

Исследование показало, что средний уровень витамина К₁ в пуповинной крови составляет 0,05 мкг/л и не зависит от пола новорожденных, возраста матерей, табакокурения, аборт, угрозы прерывания беременности. Согласно данным литературы, среднее соотношение концентрации филлохинона в крови матери и пуповине варьирует от 20:1 до 40:1 [5]. Недостаток витамина К вызывает депрессию зависимых от него факторов свертывания крови (II, VII, IX, X) и может сопровождаться повышенной

Таблица. Антропометрические показатели новорожденных от курящих (1-я группа) и некурящих (2-я группа) матерей, Me (Q1; Q3)

Table. Neonatal anthropometric indices of smoking (1st group) and nonsmoking (2nd group) mothers, Me (Q1; Q3)

Показатель	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	p
Масса тела, г	2635 (2967; 3300)	3500 (3247; 3638)	0,002
Длина тела, см	51 (48; 52)	52 (51; 53)	0,007
Окружность головы, см	34 (33; 34)	35 (35; 36)	0,001
Окружность груди, см	32 (31; 33)	34 (33; 35)	<0,001

кровоточивостью, являясь причиной геморрагической болезни новорожденных [12, 13]. Содержание в плазме крови витамин К-зависимых факторов свертывания увеличивается постепенно и достигает уровня взрослых к 6-й неделе жизни [14].

Количество витамина К₁, получаемого ребенком, зависит от характера вскармливания. Уровень этого соединения в грудном молоке в среднем составляет 2–2,5 мкг/л [15, 16], что существенно ниже, чем в искусственных молочных смесях (около 50 мкг/л). Для адекватной нутритивной поддержки и предотвращения развития витамин К-зависимого геморрагического синдрома суточная потребность в микроэлементе у доношенных детей составляет 2 мкг/кг [17] и не может быть удовлетворена при естественном вскармливании, особенно в раннем неонатальном периоде [18].

В исследовании отмечено, что две женщины во время беременности принимали антиэпилептики. Противосудорожные препараты относятся к лекарственным средствам, индуцирующим ферменты, вызывающие снижение уровня факторов свертывания, зависящих от витамина К. Это является фактором риска ранней формы геморрагической болезни новорожденных, сопряженной с тяжелыми видами кровоизлияний и летальным исходом [14]. Ранее, при лечении препаратами-антагонистами витамина К женщине рекомендовали прием этого витамина в течение по-

следних 4 нед беременности. В настоящее время из-за ограниченного транспорта витамина К через плаценту, эффективность такого лечения оспаривается [19].

С целью профилактики геморрагической болезни новорожденных в зарубежных странах проводится введение витамина К₁ всем новорожденным, при этом используются природные препараты витамина (например, фитоменадион), которые лишены токсического действия на эритроциты новорожденных, более эффективны и предпочтительны для применения. К сожалению, в нашей стране используется только синтетический водорастворимый аналог витамина К (менадион), от которого отказались в развитых зарубежных странах, так как эффект после его поступления в организм развивается медленно (8–24 ч), и препарат оказывает неблагоприятное побочное действие (гемолитическая анемия, гипербилирубинемия) [17].

Заключение

Таким образом, все новорожденные испытывают недостаток витамина К₁, особенно при воздействии антиэпилептических и антибактериальных препаратов незадолго до родов, поэтому целесообразно назначать парентеральное введение витамина К в первые часы после рождения для профилактики геморрагической болезни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Shea M.K., Benjamin E.J., Dupuis J., Massaro J.M., Jacques P.F., D'Agostino R.B. Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *Eur J Clin Nutr* 2009; (63): 458–464.
2. Чумакова Г.Н., Агафонова Т.А. Влияние дефицита аскорбиновой кислоты на развитие кровоточивости в перинатальном периоде. Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы гемостазиологии». Архангельск 2001: 62–66. [Chumakova G.N., Agafonova T.A. Effect of ascorbic acid deficiency on the development of bleeding in the perinatal period. Proceedings of the scientific-practical conference «Actual problems of hemostasis». Arkhangelsk 2001: 62–66. (in Russ)]
3. Титова О.Е., Ломакина А.Н., Кудрявцев А.В., Бичкаева Ф.А., Чумакова Г.Н. Обеспеченность жирорастворимыми витаминами А и Е диад мать–дитя. *Экология человека* 2009; (10): 60–63. [Titova O.E., Lomakina A.N., Kudrjavcev A.V., Bichkaeva F.A., Chumakova G.N. Provision of fat-soluble vitamins A and E dyad mother–child. *Jekologija cheloveka* 2009; (10): 60–63. (in Russ)]
4. Журавлева Е.А., Каменская Е.Н., Бульина Е.А. Роль цинка и меди в микронутриентном статусе новорожденных. *Экология человека* 2007; (11): 23 – 28. [Zhuravleva E. A., Kamenskaja E.N., Bul'ina E.A. The role of zinc and copper in the micronutrient status of infants. *Jekologija cheloveka* 2007; (11): 23–28. (in Russ)]
5. Shearer M.J. Vitamin K metabolism and nutriture. *Blood Rev* 1992; (6): 92–104.
6. Fagerström K.O. Measuring nicotine dependence. *Ital Heart J* 2001; 2(1): 53–55.
7. Cranenburg E.C., Schurgers L.J., Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thromb Haemost* 2007; (98): 120–125.
8. Booth S.L., Suttie J.W. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998; (128): 785–788.
9. Schurgers L.J., Vermeer C. Differential lipoprotein transport pathways of K-vitamins in healthy subjects. *Biochim Biophys Acta* 2002; (1570): 27–32.
10. Shearer M.J. Vitamin K in parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009; (137): 105–118.
11. Notes from the field: late vitamin K deficiency bleeding in infants whose parents declined vitamin K prophylaxis – Tennessee. *Morb Mortal Wkly Rep* 2013; (15): 901–902.
12. Неонатология. Национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. М: ГЭОТАР-Медиа 2013; 896. [Neonatology. National leadership. N.N. Volodin (ed). Moscow: GEOTAR-Media 2013; 896. (in Russ)]
13. Visser D.Y., Jansen N.J., Ijland M.M., de Koning T.J., van Hasselt P.M. Intracranial bleeding due to vitamin K deficiency: advantages of using a pediatric intensive care registry. *Intensive Care Med* 2011; (37): 1014–1020.
14. Gomella T.L. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. McGraw-Hill 2013; 687.
15. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academies Press 2001; 773.
16. Greer F.R., Marshall S., Cherry J., Suttie J.W. Vitamin K status of lactating mothers, human milk, and breast-feeding infants. *Pediatrics* 1991; (88): 751–756.
17. Шабалов Н.П. Неонатология. 5-е изд. в 2 томах. М: МЕДпресс-информ 2009; 1504. [Shabalov N.P. Neonatology. 5th ed. in 2 volumes. M: MEDpress-inform 2009; 1504.]

- tology. 5-e ed. in 2 vol. Moscow: MEDpress-inform 2009; 1504. (in Russ)]
18. Global Neonatal Consensus Symposium: Feeding the Pre-term Infant. R. Uauy (ed.). J Pediatrics 2013; (162): 116.
19. Chouluka S., Grabowski E., Holmes L.B. Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? Am J Obstet Gynecol 2004; (190): 882–883.

Поступила 12.12.16

Received on 2016.12.12

Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ и правительства Архангельской области «Русский Север: история, современность, перспективы» в рамках научного проекта №14-16-29002/15 «Системный подход в профилактике употребления легальных психоактивных веществ (табака и алкоголя) у беременных женщин»

Работа осуществлялась с использованием оборудования ЦКП НО «Арктика» Северного (Арктического) федерального университета имени М.В. Ломоносова при финансовой поддержке Минобрнауки РФ.

The study was performed with financial support of the Russian Humanitarian Scientific Fund and the Government of the Arkhangelsk Region "The Russian North: History, the present, prospects" in the framework of Research Project No. 14-16-29002/15 "A systematic approach to preventing the use of legal psychoactive substances (tobacco and alcohol) in pregnant women".

The work was done using the equipment of the Arktika Center for Collective Use of Scientific Equipment, M.V. Lomonosov Northern (Arctic) Federal University, with financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

The authors declare no any other support, conflict of interest, which should be reported.

Диагностическое значение уровня разового артериального давления для выявления скрытой артериальной гипертензии у детей с хроническими болезнями почек

М.Е. Аксенова, Н.Е. Конькова, Т.В. Лепашева, Т.А. Кырганова, В.В. Длин

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

Diagnostic value of a single blood pressure reading for the detection of latent hypertension in children with chronic kidney diseases

M.E. Aksenova, N.E. Konkova, T.V. Lepaeva, T.A. Kyrganova, V.V. Dlin

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

Артериальная гипертензия — модифицируемый фактор риска развития сердечно-сосудистых болезней. Данные суточного мониторинга артериального давления (СМАД) в большей степени коррелируют с поражением органов-мишеней, однако доступность СМАД в клинической практике остается низкой.

Цель исследования: определить диагностическую значимость разового офисного измерения артериального давления для выявления скрытой артериальной гипертензии у детей с хроническими болезнями почек.

Материал и методы. Разовое офисное измерение артериального давления и СМАД проведено 359 детям с хроническими болезнями почек: мальчики/девочки 0,51/0,49; возраст *Me* 13 лет (5;17); расчетная скорость клубочковой фильтрации по Шварцу $84,18 \pm 29,6$ мл/мин/1,73 м² (*Me* 86 мл/мин/1,73 м²). Для исключения влияния гипотензивной и/или иммуносупрессивной терапии на результаты исследования была выделена группа пациентов, не получавших указанную терапию: *n*=108, мальчики/девочки 0,52/0,48, возраст *Me* 12 лет (5;16), расчетная скорость клубочковой фильтрации *Me* 84 мл/мин/1,73 м².

Результаты. При офисных измерениях артериального давления предгипертензия была выявлена у 14,5%, артериальная гипертензия — у 27,5%, которая в 5% случаев соответствовала гипертензии «белых халатов». По данным СМАД, артериальную гипертензию имели 48,7% детей, включая латентную у 26%. Дети с латентной артериальной гипертензией чаще (56,4%) имели повышенное артериальное давление только в ночное время. Уровень офисного артериального давления слабо коррелировал с уровнем среднего диастолического давления в течение суток, независимо от наличия/отсутствия гипотензивной и/или иммуносупрессивной терапии. Скрытая артериальная гипертензия выявляется приблизительно у 1/5 детей с разным в пределах нормы уровнем артериального давления, и частота ее достоверно увеличивается в 1,5–2 раза у пациентов с нормально повышенным уровнем артериального давления (90% ≤ АД < 95%). У детей, не получающих гипотензивную и/или иммуносупрессивную терапию, отмечается более тесная корреляционная связь между уровнем разового офисного артериального давления и показателями СМАД и меньшая частота скрытой артериальной гипертензии. Риск выявления скрытой артериальной гипертензии достоверно увеличивается при уровне разового офисного артериального давления более 75%.

Заключение. Нормальный уровень разового офисного измерения артериального давления не позволяет исключить скрытую артериальную гипертензию у детей с хроническими болезнями почек. Риск выявления скрытой артериальной гипертензии достоверно повышен у пациентов с уровнем разового систолического/диастолического давления более 75% по полу, возрасту и росту. Поэтому всем детям с хроническими болезнями почек, независимо от уровня разового офисного артериального давления, рекомендуется проводить СМАД.

Ключевые слова: дети, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, скрытая артериальная гипертензия, разовое офисное артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления.

Для цитирования: Аксенова М.Е., Конькова Н.Е., Лепашева Т.В., Кырганова Т.А., Длин В.В. Диагностическое значение уровня разового артериального давления для выявления скрытой артериальной гипертензии у детей с хроническими болезнями почек. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(2): 54–59. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–2–54–59

Hypertension is a modifiable risk factor for cardiovascular diseases. The data of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) largely correlate with target organ lesions; however, the availability of 24-hour ABPM remains low in clinical practice.

Objective. to determine the diagnostic value of a single office blood pressure measurement for the detection of latent hypertension in children with chronic kidney diseases

Subjects and methods. A single office blood pressure measurement and 24-hour ABPM were carried out in 359 children (boys/girls, 0,51/0,49; median age, 13 years (5; 17) with chronic kidney diseases (a glomerular filtration rate of $84,18 \pm 29,6$ ml/min/1,73m² (median, 86 ml/min/1,73m² estimated using the Schwartz equation). To rule out the impact of antihypertensive and/or immunosuppressive therapy on the results of the study, the investigators identified a group of 108 patients (boys/girls, 0,52/0,48; median age, 12 years (5; 16), estimated median glomerular filtration rate, 84 ml/min/1,73m²) who did not receive the above treatment.

Results. Office blood pressure measurements revealed prehypertension in 14,5% of cases, hypertension in 27,5%, which was consistent with white coat hypertension in 5% of cases. According to 24-hour ABPM, hypertension was present in 48,7% of the children, including those with latent hypertension (26%). Children with latent hypertension (56,4%) had more frequently elevated blood pressure only at night. The level of office blood pressure was weakly correlated with that of the mean diastolic blood pressure during the day, regardless of the presence/absence of antihypertensive and/or immunosuppressive therapy. Latent hypertension was detected in approximately one-fifth of children with different blood pressure levels in the normal range and its frequency significantly increased 1,5–2-fold in patients with higher-normal blood pressure (90% ≤ AP < 95%). The children who did not receive antihypertensive and/or immunosuppressive therapy showed a close correlation between the level of a single office blood pressure measurement and

the parameters of 24-hour ABPM, as well as a lower frequency of latent hypertension. The risk of latent hypertension increases significantly when the level of a single office blood pressure is more than 75%.

Conclusion. The normal level of a single office blood pressure reading does not allow latent hypertension to be ruled out in children with chronic kidney diseases. The risk of latent hypertension was significantly higher in patients with a single systolic/diastolic blood pressure measurement of more than 75% by gender, age, and height. Regardless of the level of a single office blood pressure measurement, 24-hour ABPM should be therefore carried out in all children with chronic kidney diseases.

Key words: children, chronic kidney disease, hypertension, latent hypertension, single office blood pressure, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring.

For citation: Aksenova M.E., Ko'Nkova N.E., Lepaeva T.V., Kyrganova T.A., Dlin V.V. Diagnostic value of a single blood pressure reading for the detection of latent hypertension in children with chronic kidney diseases. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2017; 62(2): 55–59 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–2–55–59

Артериальная гипертензия — модифицируемый фактор риска поражения сердечно-сосудистой системы. Артериальная гипертензия выявляется у 23–54% детей с хроническими болезнями почек [1–3]. Из них у 25–40% пациентов она носит скрытый характер, т.е. диагностируется только при проведении суточного мониторинга артериального давления (СМАД) [1, 3, 4].

Известно, что параметры суточного амбулаторного артериального давления имеют большую прогностическую значимость для формирования поражения органов-мишеней, чем показатели, определенные при разовом офисном/домашнем измерении артериального давления [4, 5]. Риск развития гипертрофии миокарда левого желудочка у взрослых пациентов и у детей со скрытой артериальной гипертензией соответствует таковому у больных с явной артериальной гипертензией [6, 7]. Ремоделирование стенок крупных артерий с нарушением их функции у пациентов с хроническими болезнями почек также в большей степени коррелирует с параметрами суточного мониторинга по сравнению с уровнем разового измерения артериального давления [8].

Учитывая прогностическое значение показателей СМАД для развития кардиоваскулярных осложнений, с одной стороны, и невысокую доступность и относительную дороговизну данного метода обследования с другой, мы предприняли попытку определить значение уровня разового офисного измерения артериального давления для выявления скрытой артериальной гипертензии у детей с патологией почек.

Цель исследования: определить диагностическое значение разового офисного измерения артериального давления для выявления скрытой артериальной гипертензии у детей с хроническими болезнями почек I–3-й стадии.

Характеристика детей и методы исследования

Для решения задачи было проведено одноцентровое ретроспективное исследование, включившее 359 детей в возрасте 5–17 лет с хроническими болезнями почек с расчетной скоростью клубочковой фильтрации более 30 мл/мин/1,73 м², наличием не менее трех офисных измерений уровня артериального давления в течение недели накануне проведения СМАД. Критериями исключения являлись: рост пациента менее 120 см, обострение заболевания почек на момент обследования, изменение гипотензивной и иммуносупрессивной терапии в течение последних 4 нед до и на момент обследования, сопутствующие врожденные пороки развития сердца, сердечная недостаточность. Исследование проводилось с письменного согласия родителей пациентов и было одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева.

Стандартное клиничко-лабораторное обследование детей включало определение параметров физического развития, среднего уровня офисного артериального давления, измеряемого методом Короткова и осцилометрическим методом, с вычислением перцентилей офисного артериального давления в соответствии с полом, возрастом и ростом [9]. Расчетная скорость клубочковой фильтрации вычислялась по формуле Шварца [10]. Всем детям было проведено СМАД на аппаратах АВРМ («Медитек», Венгрия) и BPLab («Петр Телегин», Россия). Нормативные показатели среднего амбулаторного артериального давления в течение суток у детей и подростков в зависимости от пола и роста определялись в соответствии с данными Европейской рабочей группы по артериальной гипертензии у детей [11]. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США) с использованием методов параметрического и непараметрического анализов. Для вычисления диагностической значимости уровня офисного артериального давления

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Аксенова Марина Евгеньевна — вед. научн. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Конькова Наталья Евгеньевна — зав. отделением нефрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Лепашева Татьяна Викторовна — врач отделения нефрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Кырганова Татьяна Александровна — аспирант отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., директор Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2.

для выявления скрытой артериальной гипертензии производился расчет отношения шансов (ОШ) с определением 95% доверительного интервала (ДИ) и статистически достоверных различий.

В исследование вошли 359 детей с хроническими болезнями почек (основная группа): мальчики/девочки 0,51/0,49; возраст *Me* 13 лет (5;17); расчетная скорость клубочковой фильтрации $84,18 \pm 29,6$ мл/мин/1,73 м² (*Me* 86 мл/мин/1,73 м²). Около половины (46%) пациентов имели гломерулярные болезни почек, 14% — поликистоз почек, 11% — рефлюкс-нефропатию разной степени; врожденные пороки развития органов мочевой системы/почечная гипоплазия, болезнь тонких базальных мембран/синдром Альпорта, гломерулосклероз в исходе гемолитико-уремического синдрома выявлялись у 0,04, 0,05, 0,03% детей соответственно; другие варианты хронических болезней почек имели 19% пациентов.

Результаты и обсуждение

При офисных измерениях нормально-повышенный уровень артериального давления (90% ≤ АД < 95%) был выявлен у 52 (14,5%) детей, артериальная гипертензия — у 99 (27,5%) пациентов, которая с учетом результатов СМАД у 18 (5%) детей соответствовала гипертензии «белых халатов». По данным СМАД, артериальную гипертензию имели 175 (48,7%) пациентов, в том числе подтвержденную — 81 (22,7%) пациент и скрытую — 94 (26%). Полученные результаты в нашей выборке согласуются с данными литературы: у 25 — 50% детей с хроническими болезнями почек артериальная гипертензия выявляется только при проведении амбулаторного мониторинга артериального давления [3,6–8].

Таблица 1. Коэффициент корреляции Спирмана между уровнем офисного артериального давления (АД) и средним уровнем АД в дневное и ночное время, по данным СМАД

Table 1. Spearman correlation coefficient between the casual blood pressure level and mean day/night ambulatory blood pressure levels

Офисное АД	СМАД			
	среднее систолическое АД		среднее диастолическое АД	
	днем	ночью	днем	ночью
Систолическое	0,52*	0,45**		
Диастолическое			0,45**	0,34

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p = 0,06$.

Таблица 2. Коэффициент корреляции Спирмана между уровнем офисного артериального давления (АД) и средним уровнем АД в дневное и ночное время, по данным СМАД, у пациентов, не получавших гипотензивную и иммуносупрессивную терапию

Table 2. Spearman correlation coefficient between the casual blood pressure level and mean day/night ambulatory blood pressure levels in children not receiving immunosuppressive and/or antihypertensive treatment

Офисное АД	СМАД			
	среднее систолическое АД		среднее диастолическое АД	
	днем	ночью	днем	ночью
Систолическое	0,56*	0,46**		
Диастолическое			0,44	0,34

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p = 0,05$.

Более половины детей со скрытой артериальной гипертензией — 53 (56,4%) имели повышенное артериальное давление только в ночное время; скрытая артериальная гипертензия в дневное время и на протяжении суток отмечалась у 3 (1,7%) и 38 (21,7%) детей соответственно. Исследование М. Mitsnefes и соавт. [12] также показало, что скрытая артериальная гипертензия диагностируется главным образом за счет выявления изолированного повышения артериального давления в ночное время.

Уровень офисного систолического артериального давления достоверно коррелировал с уровнем среднего дневного систолического давления по данным СМАД (табл.1), в то время как не выявлено достоверной корреляционной связи уровня офисного диастолического артериального давления со средними значениями амбулаторного диастолического артериального давления в дневное и ночное время, что не противоречит данным литературы [13]. Кроме того, анализ результатов исследований по сопоставлению данных амбулаторного мониторинга и разовых офисных измерений артериального давления показывает низкую чувствительность и специфичность разовых измерений для диагностики артериальной гипертензии: чувствительность 75% (95% ДИ 48;90), специфичность 75% (95% ДИ 48;90) [14].

Для исключения возможного влияния гипотензивных и иммуносупрессивных препаратов (стероиды, блокаторы кальциевых каналов) на результаты исследования были сопоставлены данные офисного и амбулаторного измерения артериального давления в группе детей, не получавших указанной терапии: $n = 108$, мальчики/девочки 0,52/0,48, возраст *Me* 12 лет (5;16), расчетная скорость клубочковой фильтрации

Таблица 3. Сравнительная частота выявления скрытой артериальной гипертензии в зависимости от уровня офисного артериального давления (АД) у детей на фоне гипотензивной и/или иммуносупрессивной терапии (1-я группа) и без гипотензивной и иммуносупрессивной терапии (2-я группа)

Table 3. The frequency of latent blood hypertension in children receiving immunosuppressive and/or antihypertensive treatment (group 1) and children not receiving immunosuppressive and/or antihypertensive treatment (group 2)

Уровень разового АД	САГд		САГн		ДАГд		ДАГн	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
<50‰	0,09	0,1	0,36*	0,13*	0,1	0,07	0,19	0,14
50–75‰	0	0	0,11	0,13	0,07	0	0,21	0,11
75–90‰	0,22	0,2	0,3	0,25	0,17	0,14	0,21**	0,38**
90–95‰	0,25*	0,11*	0,45*	0,11*	0,44*	0,25*	0,33	0,25
Всего	0,17	0,14	0,27	0,18	0,21	0,17	0,23	0,23

Примечание. САГд – систолическая артериальная гипертензия дневная; САГн – систолическая артериальная гипертензия ночная; ДАГд – диастолическая артериальная гипертензия дневная; ДАГн – диастолическая артериальная гипертензия ночная.

* $p_{1,2} < 0,001$; ** $p_{1,2} < 0,01$.

Ме 84 мл/мин/1,73 м². В этой группе пациентов также отсутствовала достоверная связь между уровнем разового офисного диастолического артериального давления и показателями среднего амбулаторного диастолического давления в дневное и ночное время (табл. 2).

В подгруппах детей с разовым артериальным давлением менее 50‰, 50–75‰ и 75–90‰ скрытая артериальная гипертензия выявлялась приблизительно с одинаковой частотой (рис. 1, 2). Более 60% пациентов с разовым офисным систолическим и диастоли-

ческим артериальным давлением менее 90‰ по полу, возрасту и росту имели нормальное систолическое/диастолическое давление в течение суток. Частота ночной систолической и диастолической артериальной гипертензии, по данным СМАД, была достоверно выше в подгруппе детей с офисным давлением в пределах 90–95‰ по сравнению с подгруппами пациентов, имевших разовое артериальное давление менее 90‰: $q=0,19$ против $q=0,45$, $p<0,0001$ и $q=0,21$ против $q=0,41$, $p<0,002$ для систолической и диастолической артериальной гипертензии соответственно.

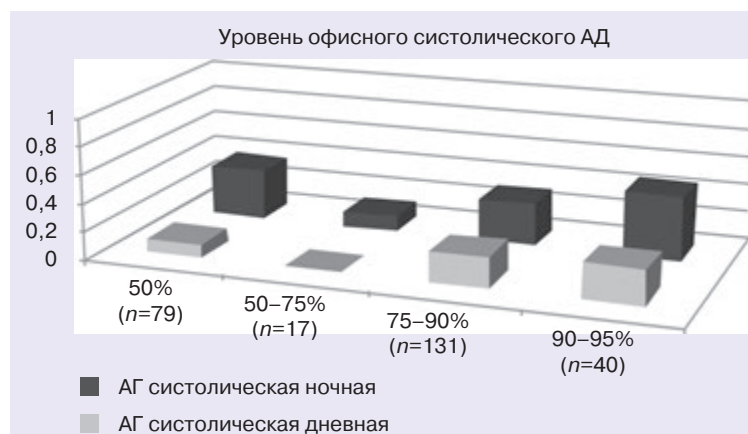


Рис. 1. Частота систолической артериальной гипертензии (АГ) при СМАД в зависимости от уровня офисного систолического АД у детей с хроническими болезнями почек.

Fig. 1. Frequency of systolic ambulatory blood hypertension at different casual systolic blood pressure levels in children with chronic kidney diseases

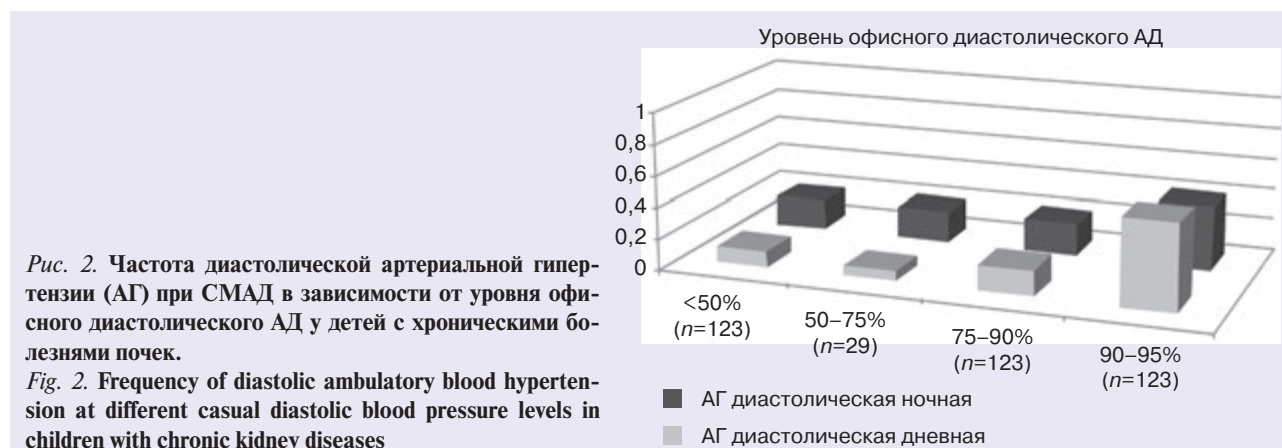


Рис. 2. Частота диастолической артериальной гипертензии (АГ) при СМАД в зависимости от уровня офисного диастолического АД у детей с хроническими болезнями почек.

Fig. 2. Frequency of diastolic ambulatory blood hypertension at different casual diastolic blood pressure levels in children with chronic kidney diseases

У детей, не получавших гипотензивную и иммуносупрессивную терапию, общая частота скрытой артериальной гипертензии была достоверно ниже по сравнению с основной группой пациентов (табл. 3). Однако среди детей, не получавших гипотензивные и иммуносупрессивные препараты и имевших нормальноповышенный уровень разового офисного артериального давления ($90\% \leq \text{АД} < 95\%$), частота скрытой систолической и диастолической артериальной гипертензии в течение суток была достоверно ниже. То есть дети с нормальноповышенным уровнем артериального давления на фоне иммуносупрессивной и гипотензивной терапии имеют более высокий риск скрытой артериальной гипертензии по сравнению с детьми, не получающими указанной терапии.

С другой стороны, у детей без иммуносупрессивной/гипотензивной терапии с диастолическим артериальным давлением $50\text{--}90\%$ определяется достоверно более высокая частота изолированной ночной диастолической гипертензии по сравнению с пациентами основной группы.

Дети с уровнем разового систолического и диастолического артериального давления более 75% по полу, возрасту и росту в отличие от детей с уровнем артериального давления менее 75% имели повышенный риск скрытой артериальной гипертензии в дневное и/или ночное время суток: ОШ=2,33 (95% ДИ 0,87;6,24; $p<0,05$) и ОШ= 2,48 (95% ДИ 1,28; 6,23; $p<0,05$) для систолической и диастолической артериальной гипертензии соответственно. В группе детей, не получавших гипотензивную и иммуносупрессивную терапию, повышенный риск скрытой артериальной гипертензии также имели пациенты с уровнем разового артериального давления более 75% : ОШ=3,5 (95% ДИ 1,53;8,19; $p<0,05$) и ОШ=1,79

(95% ДИ 0,95;3,36; $p<0,05$) для систолической и диастолической артериальной гипертензии соответственно.

Таким образом, около 1/4 обследованных детей с хроническими болезнями почек имеют скрытую артериальную гипертензию за счет изолированного повышения ночного артериального давления более чем в половине случаев. Скрытая артериальная гипертензия выявляется приблизительно у 1/5 детей с разным в пределах нормы уровнем артериального давления, и частота ее достоверно увеличивается в 1,5–2 раза у пациентов с нормально повышенным уровнем артериального давления ($90\% \leq \text{АД} < 95\%$). У детей, не получающих гипотензивную и/или иммуносупрессивную терапию, отмечается более тесная корреляционная связь между уровнем разового офисного артериального давления и показателями СМАД и меньшая частота скрытой артериальной гипертензии. Однако у всех детей, независимо от наличия/отсутствия гипотензивной и/или иммуносупрессивной терапии, риск выявления скрытой артериальной гипертензии достоверно увеличивается при уровне разового офисного артериального давления более 75% . Полученные данные еще раз подтверждают необходимость использования СМАД у детей с хроническими болезнями почек независимо от уровня разового офисного артериального давления.

На результаты нашего исследования могли повлиять следующие факторы: измерение разового артериального давления как осциллометрическим, так и аускультативным методом, для которых незначительно различаются нормативы артериального давления; однократное в течение суток (как правило, утреннее) измерение разового артериального давления и однократное проведение СМАД. Это могло привести как к гипер-, так и гиподиагностике артериальной гипертензии в нашей когорте пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Flynn J.T., Mitsnefes M., Pierce C., Cole S.R., Parekh R.S., Furth S.L., Warady B.A. Chronic Kidney Disease in Children Study Group. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. *Hypertension* 2008; 52: 631–637. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110635.
2. Mitsnefes M.M. Cardiovascular morbidity and mortality in children with chronic kidney disease in North America: Lessons from the USRDS and NAPRTCS databases. *Peri Dial Int* 2005; 25(S3): S120–S122.
3. Schaefer F., Mehls O. Hypertension in chronic kidney disease. In: Portman R.J., Sorof J.M., Ingelfinger J.R. editors. *Pediatric hypertension*. Totowa, NJ: Humana Press 2004; 371–387.
4. Wühl E., Hadjstein C., Mehls O., Schaefer F., Escape Trial Group. Home, clinic, and ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic renal failure. *Pediatr Res* 2004; 55: 492–497. DOI: 10.1203/01.PDR.0000106863.90996.76.
5. Kollias A., Dafni M., Poulidakis E., Ntineri A., Stergiou G.S. Out-of-office blood pressure and target organ damage in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2014; 32: 2315–2331. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000384.
6. Mitsnefes M., Flynn J., Cohn S., Samuels J., Blydt-Hansen T., Saland J., Kimball T., Furth S., Warady B. Masked Hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(1): 137–144. DOI:10.1681/ASN.2009060609.
7. Sinha M.D., Tibby S.M., Rasmussen P., Rawlins D., Turner C., Dalton R.N. Blood pressure control and left ventricular mass in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 543–551. DOI:10.2215/CJN.04690510.
8. Brady T., Schneider M., Flynn J., Cox C., Samuels J., White C. et al. Carotid intima-media thickness in children with CKD: results from the CKiD study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1930–1937. DOI: 10.2215/CJN.03130312.
9. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555–576. DOI:10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b.
10. Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescence. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571–590.

11. *Wühl E., Witte K., Soergel M., Mehls O., Schaefer F.*, German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002; 20: 1995–2007. DOI: 10.1097/00004872-200210000-00019.
12. *Mitsnefes M.M., Pierce C., Flynn J., Samuels J., Dionne J., Furth S., Warady B.* For the CKiD study group. Can office blood pressure readings predict masked hypertension? *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 163–166. DOI:10.1007/s00467-015-3212-5
13. *Flynn J.T., Daniels S.R., Heyman L.L., Maahs D.M., McCrindle B.W., Mitsnefes M., Zachariah J.P., Urbina E.M.* American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Update: Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Hypertension* 2014; 63: 1116–1135. DOI:10.1161/HYP.0000000000000007.
14. *Hodgkinson J., Mant J., Martin U., Guo B., Hobbs F.D., Deeks J.J., Heneghan C., Roberts N., McManus R.J.* Relative effectiveness of clinical and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ* 2011; 342: d3621. DOI: 10.1136/bmj.d3621.

Поступила 28.09.16

Received on 2016.09.28

Авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо иной поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

The authors declare no financial or any other support / conflict of interest, which should be reported.

Современная диагностика микстгерпесвирусной инфекции у детей с вирусными энцефалитами

О.В. Голева¹, Е.А. Мурина¹, Н.В. Скрипченко^{1,3}, Е.Н. Имянитов³, Р.А. Иванова^{1,2}

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Current diagnosis of mixed herpesvirus infection in children with viral encephalitis

O.V. Goleva¹, E.A. Murina¹, N.V. Skripchenko^{1,3}, E.N. Imyanitov³, R.A. Ivanova^{1,2}

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Biomedical Agency, Saint Petersburg, Russia;

²Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Обследованы 65 детей в возрасте от 1 мес до 15 лет с диагнозом вирусного энцефалита, госпитализированных в клинику ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства в 2013–2016 гг.

Цель работы: установить частоту смешанного герпесвирусного инфицирования при вирусных энцефалитах у детей и с применением современных методов диагностики определить роль реактивации герпесвирусной инфекции в развитии вирусных энцефалитов.

Выявление антител к герпесвирусным инфекциям и авидности проводили с помощью иммуноферментных тест-систем; антител к специфическим антигенам цитомегаловируса — методом иммуноблота. Выявление ДНК герпесвирусов в биологическом материале (кровь, цереброспинальная жидкость) осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени и с детекцией электрофорезом с использованием наборов для ПЦР диагностики производства ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва).

Показано, что у детей раннего возраста заболевание развивалось в результате первичного инфицирования, чаще в виде моноинфекции, в старших возрастных группах — на фоне персистенции одного или двух видов герпесвирусов в организме. При энцефалите, вызванном вирусом простого герпеса типов 1, 2, с помощью современного диагностического метода — иммуноблота доказана реактивация цитомегаловируса, который мог быть ко-фактором развития воспаления головного мозга. Применение комплексного лабораторного подхода к этиологической диагностике вирусных энцефалитов, включающего определение классов антител, авидности и антител к отдельным белковым детерминантам вирусных частиц, позволяет уточнять активность различных герпесвирусов при микстинфекции, определять стадию инфекционного процесса, что имеет значение для выбора терапевтической тактики.

Ключевые слова: вирусный энцефалит, герпесвирусы, микстинфицирование, реактивация, иммуноблот.

Для цитирования: Голева О.В., Мурина Е.А., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н., Иванова Р.А. Современная диагностика микстгерпесвирусной инфекции у детей с вирусными энцефалитами. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(2): 60–64. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-60-64

Sixty-five children aged 1 month to 15 years with a diagnosis of viral encephalitis, who had been admitted to the Clinic of the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Biomedical Agency, in 2013–2016 were examined.

Objective: to establish the frequency of mixed herpesvirus infection in children with viral encephalitis, by using the current diagnostic methods to determine the role of reactivation of herpesvirus infection on the development of viral encephalitis.

The investigators identified anti-herpesvirus antibodies and their avidity using an enzyme immunoassay and anti-cytomegalovirus antibodies specific for antigens by immunoblotting applying the kits. Herpesvirus DNA was detected in the biological material (blood, cerebrospinal fluid) by real-time polymerase chain reaction (PCR) and by electrophoresis using the PCR kits (Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Moscow)). Young children were shown to develop the disease as a result of primary infection more commonly as mono-infection in the old age groups during the persistence of one or two herpesviruses in the body. In encephalitis caused by herpes simplex virus type 1 and type 2, reactivation of cytomegalovirus that could be a cofactor in the development of brain inflammation was proven by the current diagnostic technique immunoblotting. The comprehensive laboratory approach to the etiological diagnosis of viral encephalitis, which encompasses the determination of antibody classes, avidity, and antibodies to individual protein determinants of viral particles, makes it possible to specify the activity of different herpesviruses in mixed infection and to determine the stage of the infectious process, which is important for the choice of therapeutic policy.

Key words: viral encephalitis, herpesviruses, mixed infection, reactivation, immunoblotting.

For citation: Goleva O.V., Murina E.A., Skripchenko N.V., Imyanitov E.N., Ivanova R.A. Current diagnosis of mixed herpesvirus infection in children with viral encephalitis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(2): 60–64 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-60-64

Внастоящее время герпесвирусы по частоте распространения среди детского населения занимают второе место после гриппа и ОРВИ [1]. Широкое распространение герпесвирусов в человеческой популяции приобретает все более выраженные масштабы. Разнообразие клинических проявлений герпесвирусной инфекции обусловлено в том числе различным влиянием вирусов на иммунную систему человека [2]. Одним из самых распространенных «иммуносупрессоров» среди вирусов семейства *Herpesviridae* является цитомегаловирус, персистенция которого в организме может приводить к вторичным иммунодефицитам, особенно при наличии смешанного инфицирования, например, на фоне вирусов простого герпеса типов 1,2, Эпштейна–Барр и др. [3]. В связи с незрелостью гуморального и клеточного иммунитета у новорожденных и детей раннего возраста существует высокий риск развития тяжелых форм заболевания, вызванных цитомегаловирусом [4–6].

В научной литературе описаны острые диссеминированные энцефаломиелиты, имеющие однотипную клиническую картину, но вызываемые разными вирусами (кори, краснухи, ветряной оспы, цитомегаловирусами, респираторными вирусами и многими другими) [7]. В настоящее время отсутствует достаточная информация о степени участия персистирующих герпесвирусов в развитии демиелинизирующих процессов в тканях головного мозга на фоне острого инфекционного заболевания, вызванного другими вирусными агентами [8]. Однако известно, что в основе таких поражений лежат механизмы молекулярной мимикрии между белками вирусов и мозговыми белками, особенно основным белком миелина. Эти процессы связаны с аутоиммунными реакциями, важную роль в которых играет микроглия [9]. Опасность развития энцефалита возникает не только в остром периоде заболевания при первичном инфицировании герпесвирусом, но и во время его реак-

тивации в организме иммунокомпрометированных лиц, что вызывает глубокие органические поражения.

До сих пор не разработаны диагностические подходы к определению этиологической значимости реактивации цитомегаловирусной инфекции в развитии энцефалитов, особенно при смешанном герпесвирусном инфицировании. Поэтому использование новых, инновационных, высокоспецифичных и информативных диагностических приемов позволит приблизиться к решению этой проблемы.

Цель работы: установить частоту встречаемости смешанного герпесвирусного инфицирования при вирусных энцефалитах у детей и с применением современных методов диагностики определить степень влияния реактивации герпесвирусной инфекции на развитие вирусных энцефалитов.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено исследование биологического материала (сыворотка крови, цереброспинальная жидкость) 65 детей в возрасте от 1 мес до 15 лет с диагнозом вирусного энцефалита. Дети были госпитализированы в отделения реанимации и нейроинфекций и органической патологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства в 2013–2016 гг.

Этиология вирусного энцефалита устанавливалась клинически и лабораторно; подтверждалась выделением ДНК вирусов герпеса из цереброспинальной жидкости и обнаружением в крови противогерпетических антител.

Выявление антител IgM и IgG к герпесвирусным инфекциям дополнительно с определением avidности проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА). Серопозитивными считались лица, в сыворотке крови которых определялись специфические IgM и/или IgG антитела, оптическая плотность которых превышала критическую оптическую плотность. Степень avidности антител выражалась расчетным значением индекса avidности антител [10]. Выявление ДНК герпесвирусов в биологическом материале (кровь, цереброспинальная жидкость) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени и с детекцией электрофорезом.

Выявление антител IgG к специфическим антигенам цитомегаловируса проводили методом иммуноблоттинга. При учете результатов использовали положительные тестовые шаблоны. Обработку и анализ данных осуществляли с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Проведен анализ результатов скринингового обследования по выявлению антител в крови у наблюдавшихся 65 детей с вирусным энцефалитом (см. рисунок). Анализ частоты встречаемости мар-

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Голева Ольга Владимировна — к.б.н., ст. научн. сотр. лаборатории вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России

Мурина Елена Александровна — д.б.н., вед. научн. сотр., рук. лаборатории вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России
Скрипченко Наталья Викторовна — д.м.н., проф., зам. директора по науке Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России

Иванова Регина Анатольевна — к.м.н., научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России; доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова

197022 Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 9

Имянитов Евгений Наумович — д.м.н. проф., чл.-корр. РАН, зав. кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

коров герпесвирусов у обследованных детей в возрасте до 1 года ($n=16$) показал, что в 63%* случаев в крови были выявлены маркеры только одного вида герпесвируса и в 37% случаев — двух видов герпесвирусов. У детей в возрасте от 1 года до 3 лет ($n=10$) частота выявления маркеров двух видов герпесвирусов превалировала и составила 70% случаев, еще в 10% случаев одновременно определялись маркеры трех видов герпесвирусов.

В группе детей от 3 до 7 лет ($n=19$) в 63 % случаев были выявлены маркеры трех видов герпесвирусов одновременно, такие же данные получены в группе детей от 7 до 15 лет ($n=20$). Таким образом, вирусные энцефалиты у детей раннего возраста чаще развивались на фоне первичного инфицирования герпесвирусом как моноинфекция, тогда как в старших возрастных группах имело место микстинфицирование на фоне персистенции одного или двух видов герпесвирусов, роль которых до конца не выяснена.

Для уточнения роли реактивации герпесвирусной инфекции при сочетанном инфицировании у детей с вирусными энцефалитами была отобрана группа детей ($n=28$), у которых заболевание обусловлено вирусом простого герпеса типов 1, 2 (см. таблицу). В обследуемой группе детей моноинфицирование вирусом простого герпеса типов 1, 2 отмечалось лишь у 5 (17,9%) детей. Превалировало смешанное инфицирование, установленное у 23 (82,1%) детей, из них у 17 (73,8) детей выявлено микстинфицирование с цитомегаловирусом. Дополнительно было отмечено, что в этих же группах регистрировались самые длительные сроки госпитализации. Также у всех обследованных пациентов антитела к цитомегаловирусу в крови тестировались в основном IgG класса и в 88,2% случаев (у 15 детей) были высокоавидными (индекс авидности от 70 до 90%), что подтверждало инфицирование данным вирусом на сроках более 3 нед от начала основного заболевания. Таким образом, в одних случаях вирусный энцефалит развивался при первичном

* Здесь и далее процент вычислен условно, так как количество детей меньше 100.

Таблица. Частота выявления различных маркеров герпесвирусов при вирусном энцефалите, вызванном вирусом простого герпеса типов 1, 2 ($n=28$)

Table. Frequency of detection of various herpes virus markers in case of viral encephalitis caused by 1, 2 types of herpes simplex ($n=28$)

Маркеры герпесвирусов	Частота обнаружения, %	Количество койко-дней
Моноинфицирование ($n=5$)	17,9	17,4±3,7
Микстинфицирование ($n=23$)	82,1	
В том числе:		
ВПГ 1,2 + ВЭБ ($n=6$)	26,1	20,3±5,4
ВПГ 1,2+ЦМВ ($n=9$)	39,1	30,5±7,3
ВПГ 1,2+ЦМВ+ВЭБ ($n=5$)	21,7	24,7±4,9
ВПГ 1,2+ЦМВ+ВГЧ-6 ($n=3$)	13,0	30,3±7,3

Примечание. ВПГ1,2 — вирус простого герпеса типов 1, 2; ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр; ЦМВ — цитомегаловирус; ВГЧ-6 — вирус герпеса человека 6-го типа

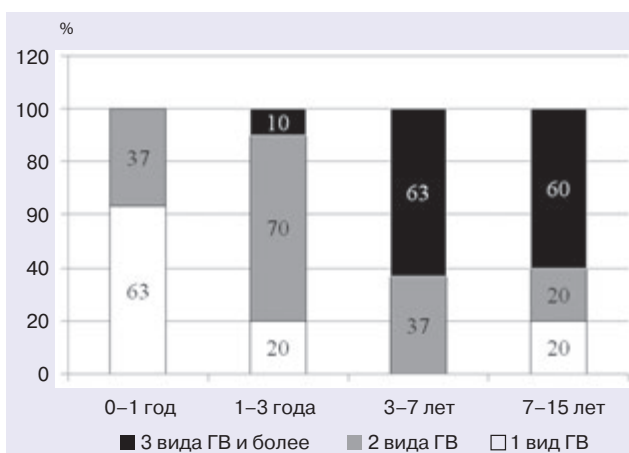


Рисунок. Частота выявления моно- и сочетанного инфицирования герпесвирусами (ГВ) при вирусных энцефалитах в период 2013–2015 гг. ($n=65$).

Figure. Frequency of detection of mono- and mixed herpes virus infection in case of viral encephalitis in the period 2013–2015 ($n=65$).

инфицировании вирусом простого герпеса типов 1, 2 как моноинфекция, в других — на фоне смешанной герпесвирусной инфекции, среди которой преобладала цитомегаловирусная инфекция.

Высокое диагностическое значение в лабораторной практике в настоящее время имеет высокочувствительный и специфичный метод — иммуноблот (вестернблот, лайнблот). Известно, что данную технологию с высокой эффективностью можно применять в том числе у лиц с выраженным иммунодефицитом, а также для дифференциальной диагностики врожденной и приобретенной цитомегаловирусной инфекции [11]. Использование теста позволяет точно установить сроки и период инфекционного процесса. Так, при первичной цитомегаловирусной инфекции тестируются IgG-антитела только к ранним белкам (MIE) и p65; при позднем периоде (более 6 мес) возникает IgG-реактивность против белка тегумента p150 и гликопротеинов (gB1 и/или gB2). На реактивацию инфекции может указывать наличие IgG-антител к белку тегумента p150 в сочетании с антителами к мембранным

гликопротеинам (gB1, gB2) и к предраннему белку М1Е и раннему белку р65. Описанная блот-технология была выбрана нами для дополнительного изучения степени влияния персистирующей микстинфекции на течение основного заболевания, вызванного вирусом простого герпеса типов 1, 2.

У 9 детей с герпетическим энцефалитом методом ИФА провели исследование сыворотки крови на антитела IgM и IgG к цитомегаловирусу. Антитела острой фазы в крови у детей отсутствовали; выявлены только иммуноглобулины, характеризовавшие поздний период инфекционного процесса. Индекс avidности IgG-антител был в пределах 60 – 83%, подтверждая, что инфицирование цитомегаловирусом произошло в прошлом. При применении блот-технологии у данной группы пациентов обнаружены маркеры реактивации цитомегаловирусной инфекции. Доказательством реактивации инфекции на фоне основного заболевания служили положительные отклики IgG-антител к предраннему белку М1Е, антитела к которому появляются уже через 14–18 дней после инфицирования, и отклики IgG антител к мембранным гликопротеинам (gB1 и gB2). Данные маркеры появлялись на фоне сохраняющихся в высоких титрах «поздних» IgG-антител к основному белку тегмента р150, указывающих на давнее инфицирование. Таким образом, реактивация цитомегаловирусной инфекции предшествовала инфицированию вирусом простого герпеса типов 1, 2 и, скорее всего, служила усугубляющим фактором при развитии тяжелого поражения головного мозга. Проведенные исследования позволили уточнить одну из причин тяжелого течения герпетической инфекции у детей. Определение стадии

инфекционного процесса, вклада каждого инфекционного агента в развитие и течение заболевания позволило обосновать целесообразность адекватной этиологической и патогенетической терапии.

Выводы

Развитие герпетического энцефалита может быть результатом как моно-, так и микст-инфицирования герпесвирусами. У детей до года в 63% случаев имела место моногерпетическая инфекция (вирус простого герпеса типов 1, 2). У детей в возрасте от 1 года до 3 лет частота выявления смешанного инфицирования (два вида герпесвируса) достигала 70%. В группе детей от 3 до 7 лет в 63% случаев были выявлены маркеры трех видов герпесвирусов одновременно, такие же данные получены в группе детей более старшего возраста (от 7 до 15 лет).

У детей с вирусными энцефалитами, вызванными вирусом простого герпеса типов 1, 2, возможна реактивация цитомегаловирусной инфекции, что подтверждено выявлением в иммуноблоте антител к предраннему белку (М1Е) и ранним гликопротеинам (gB1 и gB2) цитомегаловируса на фоне циркуляции антител к позднему белку тегмента р150. В случае микстинфицирования имело место более тяжелое повреждение головного мозга.

Применение комплексного лабораторного подхода к этиологической диагностике вирусных энцефалитов, включающего определение классов антител, avidности и антител к отдельным белковым детерминантам вирусных частиц, позволяет уточнить активность различных герпесвирусов при микстинфекции, определить стадию инфекционного процесса, что является значимым при выборе терапевтической тактики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Видулов Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы 2014; 3: 35–40. [Vikulov G.H. Human herpes virus infections of a new millennium: classification, epidemiology and medical-social value. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy* 2014; 3: 35–40. (in Russ)]
2. Долгих Т.И., Минакова Е.Ю., Сербасев Д.А. Герпесвирусные инфекции: стратегия диагностики. Лабораторная диагностика 2014; 5: 4–7. [Dolgih T.I., Minakova E.Ju., Serbaev D.A. Herpes virus infections: diagnostics strategy. *Laboratornaja diagnostika* 2014; 5: 4–7. (in Russ)]
3. Бабаченко И.В., Мельник О.В., Левина А.С. Цитомегаловирусная инфекция у часто болеющих детей. Инфекционные болезни 2012; 3(4): 19–24. [Babachenko I.V., Mel'nik O.V., Levina A.S. Cytomegalovirus infection in frequently ill children. *Infekcionnye bolezni* 2012; 3(4): 19–24. (in Russ)]
4. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Детские инфекции 2004; 1: 49–55. [Orehov K.V., Golubeva M.V., Barycheva L.Ju. Congenital cytomegalovirus infection. *Detskie infekcii* 2004; 1: 49–55. (in Russ)]
5. Ефремова Н.А., Горячева Л.Г., Рогозина Н.В., Алексеева Л.А., Котив М.Я. Клинико-лабораторные особенности неонатальных гепатитов различной этиологии. Детские инфекции 2012; 11(2): 8–11. [Efremova N.A., Gorjacheva L.G., Rogozina N.V., Alekseeva L.A., Kotiv M.Ja. Clinical and laboratory features of neonatal hepatitis of various aetiology. *Detskie infekcii* 2012; 11(2): 8–11. (in Russ)]
6. Иванова Р.А., Васильев В.В., Вихнина С.М., Бобошко М.Ю., Ушакова Г.М. Проблема врожденной цитомегаловирусной инфекции. Журнал инфектологии 2016; 8(2): 26–31. [Ivanova R.A., Vasil'ev V.V., Vihnina S.M., Boboshko M.Yu., Ushakova G.M. Problem of congenital cytomegalovirus infection. *Zhurnal infektologii* 2016; 8(2): 26–31. (in Russ)]
7. Идрисова Ж.Р., Воробьева Н.Л., Гervазиева В.Б., Деконенко Е.П., Петрухин А.С. Прогностическая роль антител к основному белку миелина при вирусных энцефалитах. Альманах клинической медицины 2001; 4: 60–62. [Idrisova Zh.R., Vorob'eva N.L., Gervazieva V.B., Dekonenko E.P., Petruhin A.S. Prognostic role of antibodies to myelin basic protein in case of viral encephalitis. *Al'manah klinicheskoy mediciny* 2001; 4: 60–62. (in Russ)]
8. Спиринов Н.Н., Степанов И.О., Касаткин Д.С., Шипова Е.Г. Диагностика, дифференциальная диагностика и прин-

- ципы терапии острого рассеянного энцефаломиелита. Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum 2008; 2: 23–28. [Spirin N.N., Stepanov I.O., Kasatkin D.S., Shipova E.G. Diagnostics, differential diagnostics and principles of acute disseminated encephalitis therapy. Nevrologiya i revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum 2008; 2: 23–28. (in Russ)]
9. Adenot M., Frobert E., Blanchard G., Morel B., Perrot L., Floret D., Javouhey E. Clinical presentation of severe viral encephalitis with known causative agents in children. J Child Neurol 2014; 29: 1508–1518. DOI: 10.1177/0883073813513330.
10. Обрядина А.П., Корнина Е.О. Использование метода определения авидности IgG в лабораторной диагностике инфекционных заболеваний. Дальневосточный журнал инфекционной патологии 2006; 9: 98–99. [Obryadina A.P., Kornina E.O. Use of IgG avidity determination method in laboratory diagnostics of infectious diseases. Dalnevostochniy zhurnal infekcionnoy patologii 2006; 9: 98–99. (in Russ)]
11. Долгих Т.И. Современные возможности лабораторной диагностики инфекционных заболеваний (методы, алгоритмы, интерпретация результатов). Омск 2005; 40. [Dolgiy T.I. Modern possibilities of laboratory diagnostics of infectious diseases (methods, algorithms, interpretation of results). Omsk 2005; 40. (in Russ)]

Поступила 12.12.16

Received on 2016.12.12

Работа поддержана грантом РФФИ 15–15–00079.

The investigation was supported by Russian Science Foundation grant 15-05-00079.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

The authors declare no other conflict of interest, which should be reported.

Влияние тилорона на цитоиммунологические показатели индуцированной мокроты и частоту обострений бронхиальной астмы, обусловленных респираторной вирусной инфекцией

Я.И. Жаков¹, Е.Е. Минина², Л.В. Медведева²

¹Медицинский институт БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск, Россия

The effect of tilorone on the cytoimmunological parameters of induced sputum and on the frequency of asthma exacerbations caused by respiratory viral infection

Ya.I. Zhakov¹, E.E. Minina², L.V. Medvedeva²

¹Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Okrug, Russia;

²South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

Возможности тилорона модулировать воспалительную реакцию при острых респираторных вирусных инфекциях, доказательства его клинической эффективности явились основанием для изучения влияния тилорона (Амиксин) на цитоиммунологические показатели индуцированной мокроты и частоту обострений бронхиальной астмы, вызванных респираторной вирусной инфекцией, у детей.

Цель работы: оценить клиническое течение заболевания, клеточный состав и иммунологические показатели индуцированной мокроты у детей с обострением бронхиальной астмы на фоне острого респираторного заболевания при подключении препарата Амиксин к стандартной базисной терапии.

Обследованы 30 детей в возрасте от 7 до 16 лет с обострением бронхиальной астмы на фоне ОРВИ. Проводилось исследование мазков из зева и носа на респираторные вирусы методом полимеразной цепной реакции, определение функции внешнего дыхания в исходном состоянии и после фармакологической пробы, а также цитологическое исследование назального секрета и индуцированной мокроты. Дети группы наблюдения ($n=19$) получали терапию препаратом Амиксин по схеме.

Установлено, что преобладающим воспалительным фенотипом у детей с обострением бронхиальной астмы на фоне ОРВИ является нейтрофильный — 53,9%. При идентификации возбудителя в 2/3 случаев выявлялся риновирус. Применение тилорона (Амиксин) в дополнение к стандартной базисной терапии при обострении бронхиальной астмы, вызванном ОРВИ, снизило количество повторных эпизодов ОРВИ в течение ближайших 6 нед, количество бактериальных осложнений и уменьшило количество обострений бронхиальной астмы в случае их возникновения. В группе детей, получавших Амиксин, выявлено увеличение содержания макрофагов, уменьшение количества эозинофилов и снижение уровня IL-8, IL-1 β в индуцированной мокроте, а также улучшение показателей спирометрии, отражающих проходимость на уровне мелких и средних бронхов.

Ключевые слова: дети, вирус-индуцированная бронхиальная астма, ОРВИ, индуцированная мокрота, обострение бронхиальной астмы.

Для цитирования: Жаков Я.И., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Влияние тилорона на цитоиммунологические показатели индуцированной мокроты и частоту обострений бронхиальной астмы, обусловленных респираторной вирусной инфекцией. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(2): 65–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-65-70

The abilities of tilorone to modulate an inflammatory response in acute respiratory viral infections (ARVI) and proofs of its clinical efficacy were the basis for investigating the effect of tilorone (Amixin) on the cytoimmunological parameters of induced sputum and on the frequency of asthma exacerbations caused by respiratory viral infection in children.

Objective: to evaluate the clinical course of the disease and the cellular composition and immunological indices of induced sputum in children with an asthma exacerbation in the presence of the acute respiratory disease on addition of Amixin to standard basic therapy. Thirty children aged 7 to 16 years with an asthma exacerbation in the presence of ARVI were examined. Pharyngeal and nasal swabs were tested by PCR for respiratory viruses; external respiratory function was determined before and after a pharmacological test; and nasal secretions and induced sputum were also cytologically investigated. A follow-up group ($n=19$) received treatment with Amixin according to the regimen.

The predominant inflammatory phenotype in children with an asthma exacerbation in the presence of ARVI was ascertained to be neutrophilic (53.9%). Pathogen identification revealed rhinovirus in two-thirds of cases. Addition of tilorone (Amixin) to standard basic therapy for an asthma exacerbation caused by ARVI declined the number of recurrent ARVIs over the next 6 weeks; the number of bacterial complications did reduce that of asthma exacerbations if the latter occurred. The children treated with Amixin showed elevated levels of macrophages, reduced concentrations of eosinophils and IL-8, IL-1 β in the induced sputum, and improved spirometric parameters reflecting permeability at the level of small and medium-sized bronchi.

Key words: children, virus-induced asthma, acute respiratory viral infection, induced sputum, asthma exacerbation.

For citation: Zhakov Ya.I., Minina E.E., Medvedeva L.V. The effect of tilorone on the cytoimmunological parameters of induced sputum and on the frequency of asthma exacerbations caused by respiratory viral infection. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62(2): 65–70 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-65-70

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Жаков Ярослав Игоревич — д.м.н., проф. кафедры детских болезней медицинского института Сургутского государственного университета

628412 Тюменская область, Сургут, пр-т Ленина, д.1

Минина Елена Евгеньевна — к.м.н., ст. лаборант кафедры факультетской педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета
Медведева Лариса Валентиновна — к.м.н., асс. кафедры факультетской педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета
454092 Челябинск, ул. Воровского, д.64

Вирусиндуцированная астма представляет собой один из фенотипических видов бронхиальной астмы. В 2007 г. был опубликован документ GA2LEN и Inter-Airways, в котором представлено современное видение и перспективы изучения вирусиндуцированной астмы у детей и взрослых [1]. Ученые однозначно признают респираторные вирусы наиболее частым триггером воспаления и обструкции дыхательных путей. Вирусные инфекции ассоциируют с обострением бронхиальной астмы у 80–85% детей и у 75% — взрослых [2]. Современными лабораторными тестами доказано, что в 2/3 случаев причиной является риновирус. Большой интерес вызвало сообщение М. Hatzipsalti и соавт. о том, что антигены риновируса обнаруживаются в крови госпитализированных по поводу обострения бронхиальной астмы спустя 6 нед после инфекции [3]. М. Wos и соавт. выявили риновирус иммуногистохимическим *in situ* методом в биоптате бронхов у 73% больных бронхиальной астмой по сравнению с 22% в группе здоровых лиц ($p < 0,001$) [4].

Другими респираторными вирусами, которые способны индуцировать развитие бронхообструкции или обострение бронхиальной астмы, являются респираторно-синцитиальный вирус и реже — метапневмовирус [5]. У грудных детей с вирусассоциированным бронхиолитом и обструктивным бронхитом причиной может быть бокавирус (семейство парвовирусов).

Открытие того факта, что эпителиальные клетки дыхательных путей имеют дефект в способности продуцировать интерферон, когда они инфицируются риновирусом, усилило предположение ученых о важной роли дефекта врожденного иммунитета как одного из основных механизмов персистирующего течения бронхиальной астмы [6].

Тилорон (Амиксин) является синтетическим индуктором интерферона. Установлено, что препарат индуцирует образование интерферонов как первого (α , β), так второго (γ) и третьего (λ) типов [7]. Механизм противовирусного действия также связан с ингибированием трансляции вирусспецифических белков в инфицированных клетках, вследствие чего подавляется репродукция вируса. Возможности тилорона модулировать воспалительную реакцию при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), доказательства его клинической эффективности явились основанием для изучения влияния тилорона (Амиксин) на цитоиммунологические показатели индуцированной мокроты и частоту обострений бронхиальной астмы, вызванных респираторной вирусной инфекцией, у детей.

Цель работы: оценить клиническое течение заболевания, клеточный состав и иммунологические показатели индуцированной мокроты у детей с обострением бронхиальной астмы на фоне острого респираторного заболевания при присоединении препарата Амиксин к стандартной базисной терапии.

Характеристика детей и методы исследования

Тип исследования: проспективное когортное. Источниковая популяция: пациенты, обратившиеся к аллергологу в МАУЗ ОТКЗ ГКБ №1 г. Челябинска. Метод выборки: сплошной (по мере обращаемости).

Критерии включения: возраст от 7 до 16 лет, наличие бронхиальной астмы легкой степени тяжести (в соответствии с критериями «Национальной программы», 2012 [8]), обострение бронхиальной астмы на фоне ОРВИ (1–2-й день заболевания), согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: табакокурение.

Длительность исследования составила 6 нед. Проводилось исследование мазков из зева и носа на респираторные вирусы методом полимеразной цепной реакции (аденовирус, бокавирус, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, вирус парагриппа, коронавирусы, риновирус, вирус гриппа А/В); определение функции внешнего дыхания в исходном состоянии и после фармакологической пробы (сальбутамол, 200–400 мкг в зависимости от возраста) на аппарате «Spirolab II» (в 1-й день исследования и спустя 6 нед). Проводилось цитологическое исследование назального секрета и индуцированной мокроты. Индукция мокроты осуществлялась по разработанной нами методике с использованием гипертонического раствора хлорида натрия [9] в 1-й день исследования, а затем через 3 и 6 нед. В индуцированной мокроте определяли методом иммуноферментного анализа следующие показатели: количество интерлейкина-8 (IL-8), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерферона γ и β (IFN- γ , IFN- 1β) (тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), а также белка и муцина (Кочетов Г.А., 1980).

Всего в исследование включены 30 детей в возрасте от 7 до 16 лет с обострением бронхиальной астмы на фоне ОРВИ. Дети были разделены на две группы. Группа наблюдения — 19 детей, которым в дополнение к стандартной базисной терапии был назначен препарат Амиксин по следующей схеме: 1 таблетка (60 мг) 1 раз в сутки в 1, 2 и 4-й дни. Группа сравнения — 11 детей, получавших стандартную базисную терапию бронхиальной астмы.

Обработка данных осуществлялась на базе пакетов прикладных программ Statistica for Windows 6.0 и SPSS 12.0, с использованием непараметрических методов, рассчитывались медиана и интерквартильный размах (Me ; 25–75%). Оценка межгрупповых различий по качественным признакам проводилась с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Для всех видов анализов статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных детей составил $8,5 \pm 0,52$ года, возраст установления диагноза бронхиальной астмы — $4,4 \pm 0,45$ года, стаж заболевания — $4,1 \pm 0,61$ года. При клиническом осмотре

установлено, что у всех пациентов заболевание началось остро и сопровождалось появлением симптомов обострения бронхиальной астмы. Повышение температуры тела до 38,0°C наблюдалось у 20%* пациентов, явления ринита — у 70%.

Вирусологическое исследование позволило идентифицировать возбудитель в 10 (33,3%) случаях. Спектр возбудителей: риновирус — 7 (70%), коронавирус — 2 (20%), респираторно-синцитиальный вирус — 1 (10%), вирус парагриппа — 1 (10%). У одного ребенка выделены одновременно респираторно-синцитиальный и коронавирусы.

С первого дня обращения по поводу обострения бронхиальной астмы на фоне ОРВИ дети группы наблюдения получали терапию препаратом Амиксин по схеме, а дети группы сравнения — интерферон интраназально на фоне стандартной базисной терапии бронхиальной астмы. Амиксин назначался и дозировался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, врач не вносил изменений в стандартные процедуры ведения пациентов. При приеме препарата не было отмечено нежелательных явлений ни в одном случае.

Количество дней с симптомами респираторной инфекции за время исследования (6 нед) в группе наблюдения составило 4,8, в группе сравнения — 15,4 ($p < 0,05$). В группе сравнения 6 (55%) детей за период наблюдения повторно перенесли ОРВИ, которая сопровождалась обострением бронхиальной астмы (3 детей перенесли повторно более одного эпизода ОРВИ), в том числе у 3 детей отмечался острый бронхит. В группе наблюдения 5 (26%), детей перенесли повторно по одному эпизоду ОРВИ (ринофарингит) без обострения бронхиальной астмы. Длительность температурного периода была меньше в группе получающих Амиксин (1 и 2 дня соответственно, $p < 0,05$). Назначение антибактериальной терапии потребовалось в группе наблюдения 1 (5%) ребенку, в группе сравнения — 3 (27%) детям.

В последние годы большое внимание уделяется так называемым биофенотипам (воспалительным фенотипам) бронхиальной астмы, отражающим тип воспаления дыхательных путей — преимущественный тип клеток, вовлеченных в это воспаление. Предлагается выделять 4 типа воспаления при бронхиальной астме: эозинофильное (эозинофилы более 3% в индуцированной мокроте), нейтрофильное (нейтрофилы более 61%), смешанное гранулоцитарное (эозинофилы более 3% + нейтрофилы более 61%) и малогранулоцитарное (эозинофилы менее 3% и нейтрофилы менее 61%) [10].

Наиболее частый воспалительный фенотип бронхиальной астмы — эозинофильный. Существует большое количество исследований, доказавших

преимущественно эозинофильный тип воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей при бронхиальной астме [10, 11]. Определение биофенотипа имеет большое значение для персонализированного подхода к базисной терапии астмы. Показано, что применение ингаляционных глюкокортикостероидов приводит к быстрому снижению содержания эозинофилов в мокроте [12].

Механизм воспаления при нейтрофильном биофенотипе до конца не ясен. Возможно, что оно может возникать в слизистой оболочке дыхательных путей при воздействии сигаретного дыма, вирусов и бактерий, аэрополлютантов. Этот биофенотип ассоциирован с повышением уровня IL-8 и недостаточным ответом на проводимую терапию ингаляционными глюкокортикостероидами. В то же время лечение высокими дозами глюкокортикостероидов может приводить к усилению нейтрофильного воспаления за счет торможения апоптоза нейтрофилов. При исследовании клеточного состава индуцированной мокроты часто болеющих детей также показано высокое содержание нейтрофилов (77,5–79,0%), свидетельствующее о персистенции инфекционного воспаления в слизистой оболочке бронхов [13].

Малогранулоцитарный биофенотип бронхиальной астмы может быть транзитным, он определяется путем исключения нейтрофильного и эозинофильного биофенотипов.

Распределение фенотипов в нашем исследовании показано на рисунке. Обращает на себя внимание непостоянство воспалительных фенотипов в динамике через 6 нед. Наиболее устойчивой характеристикой оказалось эозинофильное воспаление, что вполне объяснимо отсутствием коррекции базисной (противовоспалительной) терапии за данный период. За 6 нед наблюдения в 2 раза уменьшилось количество детей с нейтрофильным типом воспаления и соответственно в 2 раза больше стало детей с малогранулоцитарным типом.

При анализе клеточного состава индуцированной мокроты в группе наблюдения выявлено увеличение содержания макрофагов (в 1,7 раза; $p < 0,05$) через 6 нед от начала исследования и уменьшение количества эозинофилов (в 2 раза; $p < 0,05$) при незначительном снижении содержания нейтрофилов (в 1,2 раза). В то же время в группе сравнения клеточный состав индуцированной мокроты оставался без существенных изменений (табл. 1, 2).

При иммунологическом исследовании индуцированной мокроты в группе наблюдения через 3 нед отмечено отчетливое снижение IL-1 β , который играет важную роль в формировании воспалительной реакции, способен индуцировать NO-синтазу, тем самым приводя к повышенному производству оксида азота (в 3,1 раза в сравнении с показателями до лечения; $p < 0,05$). В группе сравнения уровень IL-1 β увеличился в 1,5 раза.

* Здесь и далее процент вычислен условно, так как количество детей меньше 100.

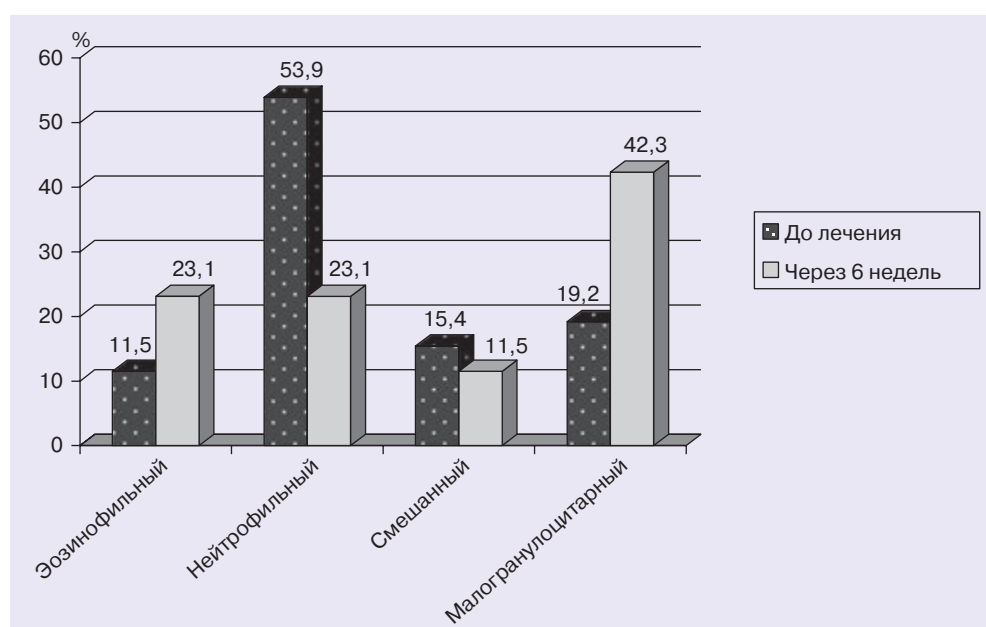


Рис. Распределение детей ($n=30$) по преобладающему типу воспаления по данным цитологического исследования индуцированной мокроты (составлено авторами).

Fig. The prevalence of inflammatory phenotypes in children ($n=30$) according to induced sputum.

В группе сравнения через 6 нед наблюдения выявлено повышение количества IL-8 — цитокина, поддерживающего позднюю фазу аллергического воспаления и отвечающего за мобилизацию, активацию, дегрануляцию нейтрофилов (в 1,9 раза в сравнении с показателями в начале исследования; $p<0,05$). В группе наблюдения, напротив, отмечена тенденция к снижению этого показателя.

В группе наблюдения (табл. 3) через 6 нед от начала исследования достоверно улучшились показатели

функции внешнего дыхания, отражающие проходимость на уровне мелких и средних бронхов (МОС_{50} , МОС_{75} , МОС_{25-75}).

Заключение

Таким образом, проведенным исследованием показано, что преобладающим воспалительным фенотипом у детей с обострением бронхиальной астмы на фоне острого респираторного заболевания является нейтрофильный — 53,9%. При идентификации

Таблица 1. Цитоиммунологические показатели индуцированной мокроты детей в группе детей, получавших Амиксин ($n=19$), Me (25%–75%)

Table 1. Cyto-immunological parameters of induced sputum in group receiving Amixin ($n=19$)

Показатель	До лечения	Срок от начала исследования	
		3 нед	6 нед
Цитологическое исследование мокроты			
Макрофаги, %	23,0 (10,0–44,0)	30,0 (11,0–52,0)	39,5* (10,5–60,0)
Нейтрофилы, %	70,5 (43,0–80,0)	68,0 (45,0–78,0)	57,5 (36,0–81,0)
Эозинофилы, %	1,0 (0–8,0)	2,0 (0–7,0)	0,5 (0–4,5*)
Лимфоциты, %	2,0 (2,0–2,0)	2,0 (2,0–2,0)	2,0 (2,0–2,0)
Иммунологическое исследование мокроты			
Белок, г/л	3,4 (1,4–4,6)	3,2 (2,0–5,2)	2,7 (1,9–4,6)
Муцин, г/л	1,5 (0,6–2,8)	1,2 (0,7–2,7)	1,4 (0,9–3,6)
TNF-а	0,289 (0,024–1,278)	0,5 (0,189–1,05)	0,478 (0,136–0,692)
IFN-γ, пг на 1г белка	10,497 (5,155–19,917)	10,154 (4,121–18,364)	6,263 (4,595–13,846)
IFN-α, пг на 1г белка	0,241 (0,024–0,917)	0,198 (0,005–1,038)	0,247 (0,015–0,895)
IL-1β, пг на 1г белка	0,117 (0,007–0,833)	0,038* (0–0,737)	0,192 (0–0,722)
IL-8, пг на 1г белка	0,775 (0,152–1,143)	0,773 (0,368–2,0)	0,654 (0,445–1,056)

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — значимость различий ($p<0,05$) с показателями до лечения.

Таблица 2. Цитоиммунологические показатели индуцированной мокроты детей группы сравнения ($n=11$), Me (25–75%)
 Table 2. Cytoimmunological parameters of induced sputum in children of control group ($n=11$), Me (25–75%)

Показатели	До лечения	Срок от начала исследования	
		3 нед	6 нед
Цитологическое исследование мокроты			
Макрофаги, %	16,0 (2,0–32,0)	22,0 (10,0–40,0)	24,0 (17,0–54,5,0)
Нейтрофилы, %	82,0 (48,0–94,0)	76,0 (56,0–87,0)	72,0 (44,0–79,0)
Эозинофилы, %	1,0 (0–2,0)	0,0 (0–2,0)	0 (0–1,0)
Лимфоциты, %	2,0 (1,0–3,0)	2,0 (2,0–3,0)	2,0 (1,5–3,0)
Иммунологическое исследование мокроты			
Белок, г/л	2,0 (1,2–6,4)	1,95 (1,25–3,0)	2,2 (1,5–2,4)
Муцин, г/л	0,95 (0,4–2,1)	0,95 (0,75–1,3)	1,3 (0,6–1,65)
TNF-а	0,65 (0,005–2,0)	0,413 (0,197–0,876)	0,305 (0,031–1,334)
IFN-γ, пг на 1г белка	8,192 (3,833–11,739)	15,712 (8,194–20,148)	11,147 (8,379–12,638)
IFN-α, пг на 1г белка	0,382 (0,176–2,471)	0,607 (0,167–1,313)	0,678 (0,182–1,116)
IL-1β, пг на 1г белка	0,508 (0,151–1,176)	0,817 (0,234–1,067)	0,534 (0,169–0,895)
IL-8, пг на 1г белка	1,124 (0,529–4,667)	1,613 (1,08–2,904)	2,123* (0,644–3,107)

Таблица 3. Исходные показатели функции внешнего дыхания (в % от должных) у обследованных детей, Me (25%–75%)
 Table 3. Baseline spirometry (% from proper) in examined children, Me (25%–75%)

Показатель	Группа наблюдения ($n=19$)		Группа сравнения ($n=11$)	
	до лечения	через 6 недель	до лечения	через 6 недель
ФЖЕЛ	81,0 (72,0–87,0)	86,0 (77,0–96,0)	74,0 (64,0–84,0)	83,0 (80,3–93,8)
ОФВ ₁	87,0 (74,0–96,0)	92,0 (88,0–110,0)	81,0 (67,0–92,8)	91,0 (83,0–105,3)
ПСВ	80,5 (70,0–88,0)	90,5 (85,0–97,0)	95,5 (83,0–114,0)	115,5 (92,0–136,0)
МОС _{25–75}	88,5 (72,0–106,0)	107,0* (91,0–120,0)	99,0 (61,3–107,5)	104,0 (86,0–121,0)
МОС ₂₅	72,0 (59,0–78,0)	84,5 (83,0–94,0)	85,0 (61,5–105,5)	98,0 (80,3–108,3)
МОС ₅₀	75,0 (63,0–94,0)	95,0* (81,0–111,0)	86,0 (52,8–100,0)	95,0 (70,8–109,8)
МОС ₇₅	93,0 (84,0–109,0)	107,0* (89,0–126,0)	87,0 (57,0–107,3)	104,0 (77,3–119,3)

Примечание. * – значимость различий ($p<0,5$) с показателями до лечения. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; МОС_{25–75} – максимальная объемная скорость на протяжении средних бронхов; МОС₂₅ – максимальная объемная скорость на уровне крупных бронхов; МОС₅₀ – максимальная объемная скорость на уровне средних бронхов; МОС₇₅ – максимальная объемная скорость на уровне мелких бронхов.

возбудителя в 2/3 случаев выявляется риновирус. В динамике наиболее устойчивой характеристикой воспалительного фенотипа оказалось эозинофильное воспаление, количество детей с малогранулоцитарным типом воспаления через 6 нед после острого респираторного заболевания увеличилось в 2 раза.

В группе детей, получающих тилорон (Амиксин), наблюдалась меньшая длительность эпизода острого респираторного заболевания и температурного периода (в 3,2 и 2 раза меньше соответственно, чем в группе сравнения). Присоединение тилорона (Амиксин) к стандартной базисной терапии при обострении бронхиальной астмы, вызванном респираторной

вирусной инфекцией, снизило количество повторных эпизодов ОРВИ в течение ближайших 6 нед, количество бактериальных осложнений и количество обострений астмы.

У детей, получавших Амиксин, выявлено увеличение содержания макрофагов, уменьшение количества эозинофилов и снижение уровня провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-1 β) в индуцированной мокроте. Кроме того, отмечено улучшение показателей функции внешнего дыхания, отражающих проходимость на уровне мелких и средних бронхов. В группе детей, получавших Амиксин, ни в одном случае не было отмечено нежелательных явлений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Papadopoulos N.G., Xepapadaki P., Mallia P., Brusselle G., Watelet J.-B., Xatzipsaltis M. et al. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2LEN and InterAirways document. *Allergy* 2007; 62(5): 457–470. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01341.x
2. Lee K., Hegele R., Manfreda J., Wooldrage K., Becker A., Ferguson A. et al. Relationship of early childhood viral exposures to respiratory symptoms, onset of possible asthma and atopy in high risk children: the Canadian Asthma Primary Prevention Study. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42(3): 290–297.
3. Xatzipsaltis M., Psarros F., Konstantinou G., Gaga M., Gourgiotis D., Saxoni-Papageorgiou P. et al. Modulation of the epithelial inflammatory response to rhinovirus in an atopic environment. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(3): 466–472.
4. Wos M., Sanak M., Soja J. The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 10: 1082–1089.
5. Mohapatra S.S., Boyapalle S. Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21(3): 495–504.
6. Holgate S. Rhinoviruses in the pathogenesis of asthma: the bronchial epithelium as a major disease target. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(3): 587–590.
7. Григорян С.С., Исаева Е.И., Бакалов В.В. Осипова Е.А., Бевз А.Ю., Простяков И.В. и др. Амиксин — индукция интерферонов альфа, бета, гамма и лямбда в сыворотке крови и легочной ткани. *Русский медицинский журнал* 2015; 23: 2: 93–99. [(Grigorjan S.S., Isaeva E.I., Bakalov V.V., Osipova E.A., Bevez A.Y., Prostjakov I.V. Amixin — induction of alpha, beta, gamma interferons in the serum and in the lung. *Russkij medicinskij zhurnal* 2015; 23: 2: 93–99. (in Russ)]
8. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М: Оригинал-макет 2012; 184. [(The national program «Children bronchial asthma: strategy of treatment and prevention. Moscow: Original-maket 2012; 184. (in Russ)]
9. Куличков В.И., Мизерницкий Ю.Л., Рыбакова О.Г., Минина Е.Е., Жаков Я.И. Пат. 2364341 РФ Способ получения индуцированной мокроты у детей для оценки степени и характера воспаления слизистой бронхов. №2008116364; опубл. 20.08.2009; 23; 10. [Kulichkov V.I., Mizernickij Yu.L., Rybakova O.G., Minina E.E., Zhakov Ya.I. Pat. 2364341 Method of induced sputum sampling in children to estimate severity and nature of bronchial mucosa inflammation. №2008116364; publ. 20.08.2009; 23; 10. (in Russ)]
10. Baines K.J., Simpson J.L., Wood L.G., Scott R.J., Gibson P.G. Systemic upregulation of neutrophil alpha-defensins and serine proteases in neutrophilic asthma. *Thorax* 2011; 66: 942–947. DOI: 10.1136/thx
11. Минина Е.Е., Медведева Л.В., Жаков Я.И. Использование неинвазивных методов исследования для оценки цитоиммунологических показателей у детей с легкой интермиттирующей бронхиальной астмой. *Международная научная школа «Парадигма». Лято-2015; Т.7: Медицина: Сб. науч. тр. Под ред. А.В. Берлов, Т. Попов и Л.Ф. Чупров. Варна: ЦНИИ «Парадигма» 2015: 223–228. [(Minina E.E., Medvedeva L.V., Zhakov Ya.I. The use of non-invasive methods for assessment of cytological and immunological parameters in children with mild asthma. The International Scientific School «Paradigma». Summer-2015; Vol 7: Medicine: Collection of Scientific Works. V. Berlov, T. Popov i L.F. Chuprov (eds). Varna: CNII «Paradigma» 2015; 223–228. (in Russ)]*
12. Жаков Я.И., Минина Е.Е., Рыбакова О.Г., Куличков В.И. Изменение цитоиммунологического профиля у детей, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды (по данным индуцированной мокроты). *Consilium Medicum* 2008; 10: 10: 30–34. [(Zhakov Ya.I., Minina E.E., Rybakova O.G., Kulichkov V.I. The modification of cytological and immunological parameters in children receiving inhaled corticosteroids (according to induced sputum). *Consilium Medicum* 2008; 10: 10: 30–34. (in Russ)]
13. Жаков Я.И., Василькова Д.С., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Клинико-лабораторные особенности группы часто болеющих детей. Анализ диспансерного наблюдения в условиях поликлиники. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции «Проблемы медицины в современных условиях». Казань 2014; 130–132. [(Zhakov Ya.I., Vasil'kova D.S., Minina E.E., Medvedeva L.V. Clinical and laboratory features of groups of frequently sickly children. Analysis of follow-up in outpatient. Collection of scientific papers in international scientific conference «The medicine problems in the modern conditions». Kazan' 2014; 130–132. (in Russ)]

Поступила 16.12.16

Received on 2016.12.16

Авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо иной поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

The authors declare no financial or any other support / conflict of interest, which should be reported.

Кафедра детских инфекционных болезней ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России
Кафедра педиатрии медицинского факультета РУДН
Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Кафедра факультетской педиатрии № 2 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Приглашают Вас принять участие в юбилейной
X Всероссийской научно-практической конференции

«ИНФЕКЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ»

ОРГКОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ

Председатели

Мазанкова Л.Н., Продеус А.П.

Горбунов С.Г., Дегтярева Е.А., Зыков В.П., Корсунский А.А., Лыскина Г.А.,
Овсянников Д.Ю., Османов И.М., Строкова Т.В., Харитонов Л.А., Харламова Ф.С.,
Чеботарева Т.А., Чебуркин А.А., Черникова Е.А., Школьников М.А.

В рамках Конференции Вы сможете получить современную информацию о соматических заболеваниях, ассоциированных с инфекциями, обсудить вопросы, касающиеся их диагностики, лечения и профилактики с ведущими специалистами в области пульмонологии, кардиологии, аллергологии, иммунологии, неврологии, гастроэнтерологии, паразитологии, инфекционной патологии. Акцент в Программе конференции сделан на клинический разбор «трудных» больных, разработке практических рекомендаций по дифференциальной диагностике и терапии инфекционно-ассоциированной патологии.

На Выставке будут представлены лекарственные препараты, приборы и материалы для функциональной и лабораторной диагностики заболеваний различного генеза.

Конференция проводится с целью ознакомления врачей разной специальности с ролью инфекций в формировании различных нозологических форм заболеваний у детей и интеграции этих знаний в неинфекционную патологию.

Для участия в конференции приглашаются врачи общей практики, педиатры, инфекционисты, кардиологи, хирурги, нефрологи, неврологи, аллергологи-иммунологи, гастроэнтерологи стационаров, поликлиник, ЛПУ.

Организаторами подана заявка с целью обеспечения слушателей баллами НМО.

ВРЕМЯ
ПРОВЕДЕНИЯ

30 МАЯ
2017 ГОДА



МЕСТО
ПРОВЕДЕНИЯ

ДОМ УЧЁНЫХ
МОСКВА, УЛ. ПРЕЧИСТЕНКА,
Д. 16

Адрес электронной почты для связи
infsomat@yandex.ru

Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста

А.С. Левина^{1,2}, И.В. Бабаченко^{1,2}, Н.В. Скрипченко^{1,2}, Е.Н. Имянитов²

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» ФМБА России, Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

The etiological structure of diseases in frequently ill children depending on age

A.S. Levina^{1,2}, I.V. Babachenko^{1,2}, N.V. Skripchenko^{1,2}, E.N. Imyanitov²

¹Research Institute of Childhood Infections, Federal Biomedical Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Актуальность проблемы часто и длительно болеющих детей связана со значительным количеством пациентов, которых можно отнести к данной категории. Цель исследования: представить нозологическую и этиологическую структуру заболеваний часто и длительно болеющих детей в зависимости от возраста.

Наблюдались 243 ребенка в возрасте от 1 года до 17 лет с рекуррентным течением респираторных инфекций. Дети обследованы с помощью рутинных клинических, лабораторных и инструментальных методов. Этиологическая диагностика включала бактериологическое исследование микрофлоры верхних дыхательных путей, определение в крови IgM и IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, вирусу Эпштейна–Барр и цитомегаловирусу методом иммуноферментного анализа, определение ДНК хламидии и микоплазмы в мазках из зева, а ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр и вируса герпеса человека 6-го типа в крови методом полимеразной цепной реакции.

Установлено, что рекуррентные респираторные заболевания у детей от 1 года до 6 лет в 75% случаев ассоциированы с герпесвирусной инфекцией, у детей от 3 до 6 лет в 16% — со стрептококковой, в 10% — с микоплазменной и в 4% — с хламидийной инфекциями и сопровождаются патологической пролиферацией лимфоидной ткани у 84% детей от 3 до 6 лет с обильным ростом условно-патогенных бактериальных возбудителей у половины пациентов. У длительно болеющих детей школьного возраста, несмотря на сохраняющуюся значимость инфекционных агентов (герпесвирусная инфекция — у 29%, стрептококковая — у 20%), отмечается высокая частота соматической патологии: хронический тонзиллит у 43% и хронический синусит у 14% детей старше 12 лет, аллергический ринит у 23% детей от 7 до 17 лет. У 21% пациентов отмечаются симптомы вегетососудистой дистонии, у 14% диагностированы нарушения ритма сердца.

Ключевые слова: дети, часто болеющие дети, рекуррентные респираторные инфекции, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса человека 6-го типа, стрептококковая инфекция, микоплазменная инфекция, хламидийная инфекция

Для цитирования: Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(2): 72–77. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-72-77

The urgency of the problem of frequently ill children is associated with a significant number of patients who can be assigned to this category. Objective: to present the nosological and etiological structure of diseases in frequently ill children depending on age.

Subjects and methods. 243 children aged 1 to 17 years with recurrent respiratory infections were followed up. The children were examined using routine clinical, laboratory, and instrumental examinations. The etiological diagnosis included bacteriological examination of the upper respiratory tract microflora; determination of IgM and IgG antibodies against *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, Epstein–Barr virus (EBV), and cytomegalovirus (CMV) in blood by enzyme immunoassay and that of *Chlamydia* and *Mycoplasma* DNA in pharyngeal swabs and that of CMV, EBV and human herpesvirus type 6 DNA in blood by polymerase chain reaction.

Results. Recurrent respiratory diseases were found to be associated with herpesvirus infection in 75% of the children aged 1 to 6 years, with *Streptococcus*, *Mycoplasma*, and *Chlamydia* infections in 16, 10, and 4% of those aged 3 to 6 years, respectively, and to be accompanied by abnormal lymphoid tissue proliferation in 84% of the children aged 3 to 6 years, with the abundant growth of bacterial opportunistic pathogens in one half of the patients. Despite the continuing importance of infectious agents (herpesviruses and streptococci in 29 and 20%, respectively), the chronically ill school-aged children displayed a high incidence of somatic diseases: chronic tonsillitis (43%) and chronic sinusitis (14%) in children aged older than 12 years and allergic rhinitis (23%) in those aged 7 to 17 years. The symptoms of autonomic vascular dystonia were observed in 21% of the patients; cardiac arrhythmias were diagnosed in 14%

Key words: children, frequently ill children, recurrent respiratory infections, cytomegalovirus, Epstein–Barr virus, human herpesvirus type 6, *Streptococcus* infection, *Mycoplasma* infection, *Chlamydia* infection.

For citation: Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V., Imyanitov E.N. The etiological structure of diseases in frequently ill children depending on age. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(2): 72–77 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-72-77

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Левина Анастасия Сергеевна — к.м.н., врач-инфекционист консультативно-диагностической поликлиники НИИ детских инфекций, асс. кафедры инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
Бабаченко Ирина Владимировна — д.м.н., доцент, рук. отдела респираторных (капельных) инфекций НИИ детских инфекций, профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Скрипченко Наталья Викторовна — д.м.н. проф., засл. деятель науки РФ, зам. директора по научной работе НИИ детских инфекций, зав. кафедрой инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
195022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9
Имянитов Евгений Наумович — д.м.н. проф., чл.-корр. РАН, зав. кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., д.2

Термин «часто и длительно болеющие дети» стал использоваться в отечественной медицинской литературе в начале 80-х годов XX века. Критериями включения в данную группу является как частота острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в год (более 4–6 в зависимости от возраста), так и длительность, тяжесть, характер течения [1, 2]. В других странах (Великобритания, США) принято считать, что дети в возрасте от 1 года до 3 лет могут переносить до 8 эпизодов ОРЗ в год. При более высокой частоте говорят о рекуррентных респираторных инфекциях [3]. На группу часто и длительно болеющих детей приходится 50–60% всех регистрируемых заболеваний. Около 20% детей этой группы болеют практически ежемесячно; в 40% случаев к 7–8 годам у детей формируется хроническая патология [4].

Частые и длительные респираторные заболевания, особенно в раннем возрасте — до начала активной социализации требуют исключения разнообразной наследственной, врожденной или приобретенной патологии, например, пороков развития бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем, ЛОР-органов, первичных иммунодефицитов, гастроэзофагеального рефлюкса, муковисцидоза. Однако, помимо грубых нарушений иммунитета, в настоящее время описано огромное количество селективных иммунодефицитов транзиторного или постоянного, врожденного или приобретенного характера, выявляемых у некоторой части детей: дефекты Fcγ рецептора IIIa на натуральных киллерах, дефект рецептора интерлейкина, ассоциированного с киназой-4, дефицит продукции интерлейкина-12, полиморфизм генов *CCR2*, *CCR5* и белка, связывающего маннозу, мутации в последовательности, кодирующей TLR-4, нарушение апоптоза нейтрофилов альвеолярными макрофагами, нарушение хемотаксиса нейтрофилов, снижение числа CD4+, CD8+, CD19+ и NK-клеток, нарушения продукции цитокинов, снижение уровня иммуноглобулинов (Ig) классов M, A, G и многие другие. Внешними отрицательными факторами могут являться физический и психологический стресс, пассивное курение, несбалансированное питание, дефицит микроэлементов и витаминов [5, 6].

Последние десятилетия неуклонно растет частота аллергических заболеваний, в том числе с поражением верхних и нижних отделов респираторного тракта. Аллергическая патология часто ассоциируется с рецидивирующим характером респираторных заболеваний. Симптомы респираторной атопии могут как мимикрировать под симптомы респираторной инфекции, так и быть причиной хронического воспаления респираторного тракта и иммунодефицита, на фоне которых у ребенка отмечаются частые инфекции [7, 8].

Одними из важных факторов затяжного и хронического течения респираторной патологии являются поздняя диагностика и неадекватная терапевтиче-

ская тактика при ОРЗ. Игнорирование методов этиологической диагностики, неадекватная по выбору препарата, длительности и дозировке антибактериальная терапия стрептококковой, микоплазменной или хламидийной инфекций приводят к затяжному или рецидивирующему течению недиагностированной или поздно диагностированной болезни [9]. Частое использование антибиотиков при лечении вирусных инфекций чревато формированием резистентности носоглоточных бактериальных штаммов, что в свою очередь приводит к слабому эффекту терапии стартовыми антибиотиками при развитии бактериальных осложнений.

В последние годы особую актуальность приобретают персистирующие инфекции, вызванные представителями семейства *Herpesviridae*, первичная инфицированность которыми у населения нашей страны чаще происходит в дошкольном возрасте. Ближайший и отдаленный прогноз для человека, инфицированного герпесвирусами, зависит от наличия и степени выраженности иммунной дисфункции. Вместе с тем сами представители семейства *Herpesviridae* способны вызывать значительные нарушения в иммунном статусе макроорганизма, обуславливать лимфопролиферацию и хроническое воспаление [10, 11]. Особенностью современного течения инфекционной патологии у детей является частое сочетание этиологических факторов — вирусов, бактерий, грибов и паразитарных патогенов. Микст-инфекции способствуют затяжному течению заболевания, хронизации патологии со стороны органов-мишеней (легких, ЛОР-органов), а также вовлечению в процесс других органов и систем [12, 13].

Цель исследования: представить нозологическую и этиологическую структуру заболеваний часто и длительно болеющих детей в зависимости от возраста.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 243 ребенка в возрасте от 1 года до 17 лет, обратившиеся в клинику ФГБУ НИИДИ ФМБА России по поводу частых респираторных заболеваний (более 6 эпизодов в год у дошкольников и более 4 эпизодов в год у школьников), протекающих длительно и в осложненной форме. Проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование, которое включало следующие исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня аланинаминотрансферазы и антистрептолизина-О, исследование крови и слюны с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления ДНК вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6-го типа, определение антител IgM к капсидному антигену, IgG к раннему, капсидному и нуклеарному антигенам вируса Эпштейна–Барр, класса IgM и IgG к цитомегаловирусу методом иммуноферментного

анализа. Полуколичественным бактериологическим (культуральным) методом оценивали качественный состав аэробной и факультативно анаэробной микрофлоры слизистой носо- и ротоглотки. Все дети многократно консультированы ЛОР-врачом.

Дети с повторными заболеваниями нижних дыхательных путей, в том числе с бронхитами ($n=34$), пневмониями ($n=7$), а также длительно кашляющие ($n=16$) обследовались методом иммуноферментного анализа на антитела класса IgM и IgG к *Mycoplasma pneumonia* и *Chlamydia pneumonia*, а также методом ПЦР на ДНК этих возбудителей и методом иммуноцитохимии на антиген *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma pneumonia* в отделяемом верхних дыхательных путей.

При наличии показаний некоторые дети обследовались на маркеры псевдотуберкулеза, иерсиниозов ОЗ и О9, глистных инвазий, аутоиммунных заболеваний, ВИЧ-инфекции. С помощью инструментальных методов исследования (электро-, эхокардиография) оценивалось функциональное состояние сердца, осуществлялось ультразвуковое

исследование органов брюшной полости и мочевыделительной системы, рентгенография органов брюшной полости и придаточных пазух носа, проводилось консультирование специалистами узкого профиля (оториноларинголог, аллерголог, фтизиатр, пульмонолог, кардиолог, гастроэнтеролог, невролог, нефролог, детский психолог).

Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета программ StatSoft Statistica for Windows XP v.7.0. Для случаев нормального распределения признака оценку значимости и достоверности различий средних значений осуществляли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Средний возраст наблюдавшихся детей $5,8 \pm 0,9$ года. Дети от 1 года до 2 лет составили 15%, от 3 до 6 лет – 51%, от 7 до 11 – 18% и от 12 до 18 – 16%. Среди обратившихся преобладали (63%) мальчики. Среди детей моложе 7 лет 86% посещали дошкольные образовательные учреждения. У 36% детей отмечались ежемесячные эпизоды респираторного

Таблица. Нозологическая структура диагностированных заболеваний у часто и длительно болеющих детей в зависимости от возраста, %

Table. The nosological structure of the diseases diagnosed in frequently and long ill children depending on age, %

Нозология	Возраст детей				$p < 0,05$
	От 1 года до 2 лет ($n=36$)	От 3 до 6 лет ($n=124$)	От 7 до 11 лет ($n=44$)	От 12 до 17 лет ($n=39$)	
Гиперплазия аденоидов II–III степени	$39 \pm 8,2$	$84 \pm 3,3$	$41 \pm 7,5$	$2 \pm 2,3$	$P_{1,3-2}$ P_{2-4}
Хроническая болезнь аденоидов	$11 \pm 5,3$	$47 \pm 4,5$	$23 \pm 6,4$	$2 \pm 2,3$	$P_{1,3,4-2}$ P_{3-4}
Гиперплазия миндалин III степени	0	$26 \pm 4,0$	$13 \pm 5,1$	$5 \pm 3,5$	$P_{2-1,3,4}$ $P_{1-2,3}$
Хронический тонзиллит	0	$10 \pm 2,7$	$29 \pm 6,9$	$43 \pm 8,0$	P_{1-2} $P_{2-3,4}$
Хронический синусит	0	0	$2 \pm 2,1$	$14 \pm 5,6$	$P_{1,2,3-4}$
Аллергический ринит	$6 \pm 4,0$	$10 \pm 2,7$	$25 \pm 6,6$	$20 \pm 6,5$	$P_{1,2-3}$ P_{1-4}
Аллергический ларинготрахеит	$6 \pm 4,0$	$3 \pm 1,5$	$2 \pm 2,1$	0	
Аллергодерматит	$33 \pm 7,9$	$15 \pm 3,2$	$14 \pm 5,3$	$3 \pm 2,8$	$P_{1-2,3}$ $P_{2,3-4}$
Бронхиальная астма	0	$5 \pm 2,0$	$9 \pm 4,4$	$3 \pm 2,8$	
Хронический гастрит	0	$2 \pm 1,2$	$7 \pm 3,9$	$18 \pm 6,2$	$P_{1,2,3-4}$
Функциональные нарушения желудочно-кишечного и билиарного трактов	$8 \pm 4,6$	$7 \pm 2,3$	$9 \pm 4,4$	$10 \pm 4,9$	
Нарушение ритма сердца	0	$5 \pm 2,0$	$14 \pm 5,3$	$15 \pm 6,0$	$P_{1-2,3,4}$
Вегетососудистая дистония	0	0	$18 \pm 5,9$	$23 \pm 6,8$	$P_{1,2-3,4}$
Анемия легкой степени	$14 \pm 5,9$	$7 \pm 2,3$	$5 \pm 2,6$	$5 \pm 3,5$	

заболевания, у 33% — от 6 до 10 эпизодов со «светлым промежутком», как правило, в летние месяцы.

Частые ОРЗ в неосложненной форме переносили 19% часто и длительно болеющих детей, на повторяющиеся ангины жаловались 9%, отиты — 16%, синуситы — 7%, стенозирующие ларинготрахеиты — 3%, бронхиты — 14%, повторные пневмонии — 3%. У 39% пациентов катаральный синдром со стороны верхних дыхательных путей сохранялся в течение нескольких месяцев или лет.

Наиболее частое использование антибиотиков отмечалось в группах детей с 3 до 6 лет (в среднем $5,4 \pm 0,2$ раза в год) и от 1 года до 2 лет (в среднем $4,9 \pm 0,3$ раза). У школьников младших классов антибиотики использовались в среднем $3,8 \pm 0,2$ раза, а у детей старше 12 лет — $3,3 \pm 0,2$ раза в год.

При клиническом осмотре признаки хронического фарингита отмечались у 92% детей, явления хронического тонзиллита — у 35%, гипертрофия аденоидов II и III степени — у 56%, гипертрофия миндалин III степени — у 16%, лимфаденопатия шейных лимфоузлов — у 76%, полилимфаденопатия — у 57%, гепатомегалия — у 64%, спленомегалия — у 33%.

Нозологическая структура диагностированных заболеваний у часто и длительно болеющих детей в зависимости от возраста представлена в таблице. Наиболее часто диагностировали хроническую болезнь аденоидов и хронический тонзиллит (30 и 18% соответственно). Гиперплазия аденоидов II–III степени отмечалась у большинства, а гиперплазия миндалин III степени — у 1/4 детей в группе от 3 до 6 лет, что соответствует максимальному развитию лимфоидного аппарата глотки в данном возрасте. В группе пациентов от 7 до 11 лет гипертрофия аденоидов II–III степени встречалась у 41%, а в группе от 12 до 17 лет — только у 2%, причем у 23% часто болеющих школьников в анамнезе имело место оперативное лечение аденоидов (у 17% в дошкольном и у 6% в школьном возрасте). Частота хронического тонзиллита нарастала от 10% у дошкольников до 41% в группе старших школьников.

Аллергопатология со стороны кожи и респираторного тракта отмечена у 1/4 детей. Аллергический ринит диагностирован почти у 1/4 часто болеющих школьников и у 10% детей в группе от 3 до 6 лет. Бронхиальная астма диагностирована у 5% детей старше 3 лет без достоверных различий между возрастными группами. Атопический дерматит — наиболее частая патология детей 1 — 2 лет — отмечался у каждого 3-го часто болеющего ребенка этого возраста, снижаясь до 15% в группе от 3 до 11 лет и до 3% среди старших школьников.

Хронический гастрит наиболее характерен для старших школьников и встречался в этой группе у 18%. Функциональные нарушения желудочно-кишечного и билиарного трактов, проявляющиеся, как правило, запорами и болями в жи-

воте, диагностировали у 8% детей вне зависимости от возраста. Среди часто и длительно болеющих школьников у 14% диагностировали нарушения ритма сердца и в 21% — вегетососудистую дистонию. У 5% детей была диагностирована анемия (чаще у детей до 2 лет), у 3% школьников — хронический пиелонефрит, у 2% (у детей в группе от 3 до 6 лет) — нейрогенный мочевой пузырь.

Проведенная этиологическая диагностика позволила выявить у 87% часто и длительно болеющих детей ДНК герпесвирусов: у 59% — в крови и слюне, у 28% — только в слюне. Чаще выявляли ДНК герпеса 6-го типа (65%) и вируса Эпштейна–Барр (63%), реже — цитомегаловируса (30%). Причем если у дошкольников в большинстве случаев ($75,0 \pm 3,4\%$) можно было обнаружить ДНК герпесвируса методом ПЦР в крови, то у детей школьного возраста герпесвирусы определялись реже ($66 \pm 5,2\%$ против $95 \pm 1,7\%$; $p < 0,001$) и только у $29 \pm 5,0\%$ в крови. У школьников в крови чаще выявляли ДНК вируса Эпштейна–Барр, чем герпеса 6-го типа ($23 \pm 4,6\%$ против $7 \pm 2,8\%$; $p < 0,01$), тогда как у дошкольников частота выделения ДНК указанных вирусов не различалась ($37 \pm 3,8$ и $44 \pm 4,2\%$). ДНК цитомегаловируса была идентифицирована в крови только в 3% случаев, преимущественно в группе детей до 3 лет. Антитела к этому вирусу класса IgM выявляли у 7% детей (без достоверных различий в разных возрастных группах), тогда как IgG — у 82% пациентов. Антитела к вирусу Эпштейна–Барр класса IgM выявляли у 9,5% детей, причем у дошкольников чаще ($19 \pm 3,1\%$ против $5 \pm 2,4\%$; $p < 0,01$), а IgG к раннему антигену вируса Эпштейна–Барр (маркер репликативной активности вируса) были определены у 8% пациентов без достоверных различий между группами. Антитела класса IgG к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр были идентифицированы у 84% часто болеющих детей без различий в группах, а IgG к нуклеарному антигену данного вируса — у 69%, чаще у школьников ($81 \pm 3,1\%$ против $62 \pm 3,8\%$; $p < 0,01$).

При бактериологическом исследовании из носов и ротоглотки патогенная и условно-патогенная микрофлора в этиологически значимом количестве ($> 10^4$ КОЕ/мл) определялась у 47% детей. Рост *S. pyogenes* был установлен у 23 (9,5%) детей, среди них повышенные титры антистрептолизина-О отмечались у 17 детей. Среди всей группы часто и длительно болеющих детей повышенные титры антистрептолизина-О определялись у 32 (13%) пациентов.

Таким образом, стрептококковая инфекция была диагностирована у 16% часто болеющих детей, причем в 2/3 случаев в ассоциации с Эпштейна–Барр (8%) или герпес 6-го типа вирусной инфекцией (3%). В группе детей от 1 года до 2 лет стрептококковая инфекция была выявлена только у 1 ($3 \pm 2,7\%$) ребенка, тогда как у более старших детей ее частота достоверно не различалась ($16 \pm 3,3$, $20 \pm 6,0$, $20 \pm 6,4\%$ соответственно).

Среди условно-патогенных микроорганизмов в диагностически значимом количестве чаще других выявляли *S. aureus* — в 38% случаев: $56 \pm 4,5\%$ в группе от 3 до 6 лет (против $39 \pm 6,1\%$ в группе от 1 года до 2 лет) и $25 \pm 4,8\%$ среди школьников ($p < 0,01$). *S. pneumoniae* обнаружен у 6% детей, *H. influenzae* — у 5%, *B. catarrhalis* — у 4% равномерно среди детей до 11 лет. *K. pneumoniae* выявляли у 3% пациентов, *Ps. aeruginosa* — у 2%, в основном в группе детей до 3 лет. У 18% детей имела место ассоциация двух бактериальных агентов, а у 7% — трех и более.

Микоплазменная и хламидийная инфекция, диагностика которых осуществлялась у детей с повторными бронхитами, пневмониями или длительно кашляющих (всего 57 обследованных пациентов) путем исследования IgM и/или определения ДНК или антигена возбудителя в мазке из верхних дыхательных путей, была установлена у 16 (28%) и 7 (12%) детей соответственно. Причем 13 из 16 детей с диагностированным респираторным микоплазмозом и 5 из 7 — с хламидиозом относились к возрастной группе от 3 до 6 лет. Таким образом, респираторный микоплазмоз был диагностирован у 10%, а хламидиоз у 4% в группе часто болеющих детей от 3 до 6 лет. У двух детей с микоплазмозом и одного с инфекцией, вызванной *Chlamydomphila pneumonia*, диагностирована бронхиальная астма.

У 2% часто болеющих детей была диагностирована иерсиниозная инфекция, у 5% — лямблиоз, у 0,8% — аскаридоз.

Заключение

В целом анализ нозологической и этиологической структуры заболеваний у часто и длительно болеющих детей в разных возрастных группах пока-

зал, что у дошкольников доминирует инфекционная составляющая заболеваний. Рекуррентные респираторные заболевания у детей от 1 года до 6 лет в 75% случаев ассоциированы с активной герпесвирусной инфекцией, у детей от 3 до 6 лет в 16% случаев — со стрептококковой, в 10% — с микоплазменной и в 4% — с хламидийной инфекциями. Продолжительный инфекционный процесс сопровождается патологической пролиферацией лимфоидной ткани носо- и ротоглотки: аденоидов у 84% и миндалин у 26% детей от 3 до 6 лет. При этом у половины дошкольников определяется обильный рост условно-патогенных возбудителей (чаще золотистого стафилококка) из отделяемого верхних дыхательных путей. У часто болеющих школьников, несмотря на сохраняющуюся значимость инфекционных агентов (герпесвирусная инфекция — у 29%, стрептококковая — у 20%, обильный рост условно-патогенной флоры из отделяемого носо- и ротоглотки — у 1/3), отмечается высокая частота соматической патологии: хронический тонзиллит у 43% и хронический синусит у 14% детей старше 12 лет, аллергический ринит у 23% детей в возрасте от 7 до 17 лет. Хроническая болезнь верхних дыхательных путей у школьников в 21% случаев сопровождается симптомами вегетососудистой дистонии и в 14% — нарушениями ритма сердца.

Таким образом, этиологическая расшифровка на ранних этапах инфекционных заболеваний у часто и длительно болеющих детей и оптимизация терапии должны позволить снизить как частоту респираторных заболеваний, так и частоту формирования хронической соматической патологии у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления. Пермь 2006; 86. [Al'bitskiy V.Yu., Baranov A.A. Frequently ill children. Clinical and social aspects, the way of healing. Perm' 2006; 86. (in Russ)]
2. Корнеева Л.Н., Казберюк Н.А. К вопросу о критериях определения категории «Часто болеющие дети». Современная медицина: актуальные вопросы. Новосибирск: СибАК 2013; 11(25): 93–96. [Korneeva L.N., Kazberyuk N.A. The question of the criteria of the definition of «Frequently ill children». Sovremennaya medicina: aktual'nye voprosy. Novosibirsk: SibAK 2013; 11(25): 93–96. (in Russ)]
3. Bartlett J.G. Management of respiratory tract infection; 3rd Ed. Philadelphia, 2001; 178–182.
4. Нестерова И.В. Проблемы лечения вирусно-бактериальных респираторных инфекций у часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей. Педиатрия 2009; (6): 26–29. [Nesterova I.V. Problems in treatment of viral and bacterial respiratory infections in «frequently ill children» immunocompromising children. Pediatriya 2009; (6): 26–29. (in Russ)]
5. Martin-Loeches I. Bronchitis. In: Recurrent Respiratory Infections in Children — Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention. M. Jesenak, M. Ciljakova, Z. Rennerova et al. (eds). In Tech, 2011; 190.
6. Ключников С.О. Лечение кашля при ОРВИ у часто болеющих детей. РМЖ 2013; (24): 1193–1197. [Klyuchnikov S.O. Treatment of cough in acute respiratory viral infections in frequently ill children. RMZH 2013; 24: 1193–1197. (in Russ)]
7. Dellepiane R.M., Pavesi P., Patria M.F., Laicini E., Di Landro G., Pietrogrande M.C. Atopy in preschool Italian children with recurrent respiratory infections. La Pediatria Medica e Chirurgica 2009; 31(4): 161–164.
8. Ballou M. Approach to the patient with recurrent infections. Clin Rev Allergy Immunol 2008; 34(2): 129–140.
9. Калаягин А.Н. Проблемы ведения больных со стрептококковыми инфекциями в общеврачебной практике. Пособие. Под ред. Ю.А. Горяева. Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет 2006; 34. [Kalyagin A.N. Problems of management of patients with streptococcal infections in General medical practice. The textbook. Yu.A. Goryaev (ed.). Irkutsk 2006; 34. (in Russ)]
10. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. Под ред. В.А. Исакова. СПб: СпецЛит 2013; 670. [Isakov V.A.,

- Arhipova E.I., Isakov D.V. Human herpesvirus infections. A guide for physicians. V.A. Isakov (ed.). S-Pb: SpetsLit 2013; 670. (in Russ)]
11. Karlidag T., Bulut E., Keles E. Presence of herpesviruses in adenoid tissues of children with adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 2012; 22(1): 32–37.
12. Симован'ян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения. РМЖ 2007; 15(23): 1–5. [Simovan'yan E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V. Often ill children: optimizing treatment programs. RMZH 2007; 15(23): 1–5. (in Russ)]
13. Мельник О.В., Бабаченко И.В., Левина А.С. Роль вируса Эпштейна–Барр и цитомегаловируса в поражении респираторного тракта часто болеющих детей. Вopr практич педиатр 2011; 6(3): 23–29. [Mel'nik O.V., Babachenko I.V., Levina A.S. The role of Epstein-Barr and cytomegalovirus in the defeat of the respiratory tract of frequently ill children. Vopr praktich pediater 2011; 6(3): 23–29 (in Russ)]

Поступила 29.11.16

Received on 2016.11.29

*Работа выполнена при поддержке гранта
РНФ 15-15-00079.*

*The investigation was supported by Russian Science
Foundation grant 15-05-00079.*

*Авторы статьи подтвердили отсутствие иного кон-
фликта интересов, о котором необходимо сообщить.*

*The authors declare no any other conflict of interest,
which should be reported.*

Болезнь моямая в практике педиатра-инфекциониста

Э.Р. Самитова¹, Л.Н. Мазанкова², И.М. Мосин¹, И.М. Османов¹, В.П. Зыков², Т.А. Ахадов³,
И.А. Мельников³, Н.В. Коройд¹, И.Е. Тамбиев¹, Е.А. Дикова¹, О.И. Елфимова¹, Ю.Г. Гетманченко¹

¹ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З. А. Башляевой» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва;

²ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ, Москва;

³НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Moyamoya disease in the practice of a pediatric-infectiologist

E.R. Samitova¹, L.N. Mazankova², I.M. Mosin¹, I.M. Osmanov¹, V.P. Zykov², T.A. Akhadov³,
I.A. Melnikov³, N.V. Koroid¹, I.E. Tambiev¹, E.A. Dikova¹, O.I. Elfimova¹, Yu.G. Getmanchenko¹

¹Z.A. Bashlyeva City Children's Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Болезнь моямая — редко встречающееся хроническое цереброваскулярное заболевание, характеризующееся постепенным прогрессирующим сужением просвета внутричерепных сегментов внутренних сонных и начальных сегментов передних и средних мозговых артерий с развитием сети мелких сосудистых анастомозов. Нарушение кровоснабжения в названных сосудах вследствие окклюзии приводит к развитию ишемического и геморрагического инсульта в соответствующих бассейнах, обуславливая разнообразные неврологические и зрительные нарушения.

Активация герпесвирусной инфекции у двухлетнего ребенка спровоцировала дебют болезни моямая. Обнаружение в ходе офтальмологического осмотра аномалии заднего отрезка правого глаза (синдром «выюнка»), которая часто сочетается с различными цереброваскулярными аномалиями, позволило клиницистам адекватно интерпретировать слабо выраженные транзиторные неврологические симптомы и быстро установить диагноз «болезнь моямая», используя методы лучевой диагностики. Лечение включало антибактериальную и противовирусную терапию, инфузионное введение глюкозосолевых растворов и энцефабола. Состояние ребенка улучшилось, судороги купировались, мышечный тонус правой ноги полностью восстановился, тонус в правой руке оставался сниженным. В дальнейшем были проведены операции реваскуляризации средней и передней мозговых артерий.

Ключевые слова: дети, болезнь моямая, синдром «выюнка», герпесвирусная инфекция, стеноз и окклюзия сосудов головного мозга.

Для цитирования: Самитова Э.Р., Мазанкова Л.Н., Мосин И.М., Османов И.М., Зыков В.П., Ахадов Т.А., Мельников И.А., Коройд Н.В., Тамбиев И.Е., Дикова Е.А., Елфимова О.И., Гетманченко Ю.Г. Болезнь моямая в практике детского врача-инфекциониста. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(2): 78–83. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-78-83

Moyamoya disease is a rare chronic cerebrovascular disorder characterized by gradually progressive luminal stenosis of the intracranial segments of the internal carotid artery and the initial segments of the anterior and middle cerebral arteries, thus forming a network of minor vascular anastomoses. Impaired blood supply in the above vessels due to occlusion leads to the development of ischemic and hemorrhagic strokes in the respective beds, causing a variety of neurological and visual disorders.

Activation of herpesvirus infection in a 2-year-old infant provoked the onset of moyamoya disease. An abnormal posterior right eye segment (bindweed syndrome) detected by an ophthalmic examination, which is commonly concurrent with various cerebrovascular disorders, allowed clinicians to adequately interpret mild transient neurological symptoms and to rapidly diagnose moyamoya disease, by applying radiodiagnostic methods.

The treatment involved antibiotic and antiviral therapy, infusion of glucose-salt solutions and encephabol. The infant's status improved; seizures were stopped; right muscle tone fully recovered; and right hand tone remained reduced. Revascularization of the middle and anterior cerebral arteries were further performed.

Key words: children, moyamoya disease, bindweed syndrome, herpesvirus infection, stenosis and occlusion of cerebral vessels.

For citation: Samitova E.R., Mazankova L.N., Mosin I.M., Osmanov I.M., Zykov V.P., Akhadov T.A., Melnikov I.A., Koroid N.V., Tambiev I.E., Dikova E.A., Elfimova O.I., Getmanchenko Yu.G. Moyamoya disease in the practice of a pediatric-infectiologist. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(2): 78–83 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-78-83

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Самитова Эльмира Растямовна — к.м.н., зам гл. врача Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой
Мосин Илья Михайлович — д.м.н., проф., зав. отделением офтальмологии Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой
Османов Исмаил Магомедович — д.м.н., проф., гл. врач Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой
Коройд Наталья Викторовна — зав. инфекционным отделением Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой
Тамбиев Игорь Евгеньевич — зав. неврологическим отделением Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой
Дикова Елена Александровна — врач-педиатр инфекционного отделения Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой
Елфимова Ольга Ивановна — врач-педиатр инфекционного отделения Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой

Гетманченко Юлия Геннадьевна — врач-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой

125378 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных заболеваний Российской медицинской академии последипломного образования

Зыков Валерий Петрович — д.м.н., проф., зав. кафедрой детской неврологии Российской медицинской академии последипломного образования

125378 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Ахадов Талибджон Абдуллаевич — д.м.н., проф., руководитель отдела лучевой диагностики НИИ неотложной детской хирургии и травматологии

Мельников Илья Андреевич — врач-рентгенолог отдела лучевой диагностики НИИ неотложной детской хирургии и травматологии

119180 Москва, ул. Большая Полянка, д. 22

Болезнь моямая — редко встречающееся хроническое цереброваскулярное заболевание, характеризующееся постепенно прогрессирующим сужением просвета внутричерепных сегментов внутренних сонных и начальных сегментов передних и средних мозговых артерий с развитием сети мелких сосудистых анастомозов. Нарушение кровоснабжения в названных сосудах вследствие окклюзии приводит к развитию ишемического и геморрагического инсульта в соответствующих бассейнах, обуславливая разнообразные неврологические и зрительные нарушения [1–4]. Болезнь моямая встречается в популяции с частотой приблизительно 0,35 на 100 000 человек [5].

Диагностика данного заболевания может вызывать затруднения у врачей различных специальностей, поскольку его клинические проявления полиморфны, а в отечественной литературе имеются лишь несколько сообщений, характеризующих симптоматику и тактику ведения данной патологии [6–8]. В дебюте болезни моямая возможно развитие общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, требующей дифференциальной диагностики. Заболевание нередко сочетается с врожденными и приобретенными изменениями заднего отрезка глаза [1, 2, 4, 9–11], обнаружение которых может служить своеобразным ключом к диагнозу. Поэтому мы сочли целесообразным представить результаты наблюдения двухлетнего ребенка с болезнью моямая.

Клинический пример

Ребенок Ф., 2,5 лет, поступил в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой» с направляющим диагнозом: ОРВИ; судорожный синдром. Из анамнеза известно, что в возрасте 10 мес у ребенка отмечался эпизод, напоминающий изолированные судороги левой руки, которые самопроизвольно купировались. Кроме того, мальчик наблюдался у офтальмолога с диагнозом колобомы зрительного нерва правого глаза, расходящегося монолатерального косоглазия.

Настоящее заболевание началось остро 30.09.2015 г. с повышения температуры до субфебрильных цифр (37,5°C), появления катаральных явлений в виде гиперемии зева, умеренного ринита. Получал симптоматическую терапию с положительной динамикой. На 3-й день болезни родители ребенка обратили внимание на судорожные движения в правой руке, отсутствие опоры на правую ногу.

В этот день при поступлении в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой» у мальчика отмечались умеренные симптомы интоксикации (вялость, заторможенность), затруднение носового дыхания, гиперемия зева, экзотропия и нистагмические движения правого глаза, изолированные судороги в правой руке, снижение тонуса мышц правой ноги. При осмотре невролога был установлен диагноз: артериальный ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии сле-

ва. В общем анализе крови в динамике: лимфоцитоз и умеренное увеличение СОЭ. В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание увеличение активности аспартатаминотрансферазы до 53 ЕД/л (норма до 40 ЕД/л) и лактатдегидрогеназы — 668 ЕД/л (норма до 480 ЕД/л). При исследовании гуморального иммунитета отклонений не выявлено.

Для исключения нейроинфекции была исследована спинномозговая жидкость: цитоз 9/3, нейтрофилы 6, лимфоциты 3, эритроциты 12/1, сахар 4,6 ммоль/л, белок 0,18 г/л. Кроме того, были получены отрицательные результаты при исследовании спинномозговой жидкости методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие ДНК *Streptococcus agalactiae*, ДНК *Streptococcus pyogenes*, ДНК *Streptococcus pneumoniae*, ДНК *Haemophilus influenzae*, ДНК метициллинрезистентного коагулазонегативного *Staphylococcus spp.*, ДНК *Staphylococcus aureus* метициллинрезистентного и метициллин-чувствительного, ДНК *Acinetobacter baumannii*, ДНК *Klebsiella pneumoniae*, ДНК *Pseudomonas aeruginosa*, ДНК *Escherichia coli*, ДНК *Listeria monocytogenes*, ДНК *Neisseria meningitidis*, ДНК *Toxoplasma gondii*, ДНК *Cytomegalovirus*, ДНК Эштейна–Барр вируса), ДНК вируса герпеса человека 6-го типа, ДНК вируса герпеса человека 7-го типа, ДНК вируса простого герпеса 1,2-го типов, ДНК варицелла зостер вируса, ДНК парвовируса В19, РНК энтеровируса.

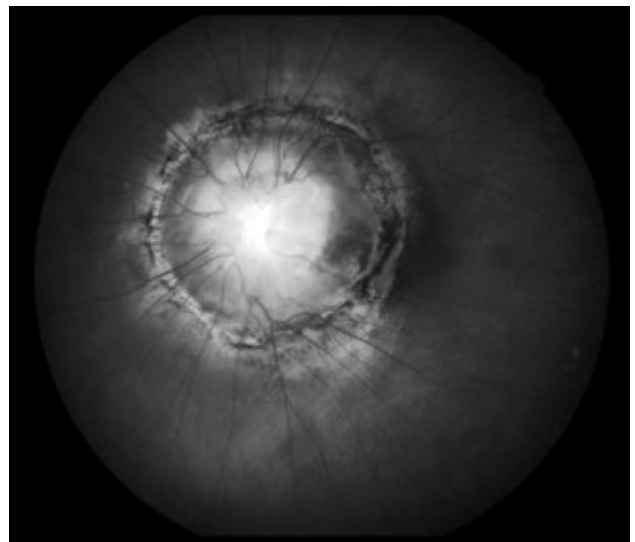


Рис. 1. Синдром «вьюнка» правого глаза у ребенка Ф., 2,5 лет. Экскавация в заднем полюсе глазного яблока, вовлекающая макулу и диск зрительного нерва, экранированный глиальным «пучком». По периметру экскавации определяются атрофические изменения пигментного эпителия сетчатки, нарушения хода ретинальных сосудов.

Fig. 1. Syndrome of the «vine» right in the eyes of a child, F. B., 2,5 years.

Excavation in the posterior pole of the eyeball, involving the macula and optic nerve, glial shielded «beam». Along the perimeter of the excavation are determined by atrophic changes of the retinal pigment epithelium disruption of the retinal vessels.

При исследовании того же спектра инфекционных возбудителей методом ПЦР крови были установлены следующие изменения: ДНК Эштейна–Барр вируса — 0,79 lg, ДНК вируса герпеса человека 6-го типа — 1,11 lg, ДНК вируса герпеса человека 7-го типа — 2,17 lg, ДНК парвовируса В19 — $3,2 \cdot 10^3$, что свидетельствовало о наличии у ребенка персистирующей герпесвирусной микст-инфекции в стадии активации. При использовании метода иммуноферментного анализа крови в отношении вирусов герпеса 1,2-го типов, цитомегаловируса, микоплазмы и хламидий антител класса IgM и IgG не обнаружено.

При рентгенографии легких изменений не установлено. На электрокардиограмме определялись синусовая брадиаритмия, вертикальное положение электрической оси сердца, неполная блокада правой ножки пучка Гиса и умеренные изменения миокарда правого желудочка.

При осмотре офтальмолога выявлена аномалия заднего отрезка правого глаза, известная как синдром «выюнка» (рис. 1), монолатеральная экзотропия, амблиопия правого глаза. Диагноз синдрома «выюнка» был установлен на основании следующих критериев: наличие неглубокой экскавации в заднем полюсе, в центре которой определялся глиальный пучок, а по периметру — атрофические изменения пигментного эпителия сетчатки, аномально прямой ход ретинальных сосудов, делящихся под необычно острым углом [3]. Учитывая, что у 33 — 40% детей с синдромом «выюнка» наблюдается болезнь моямая [9, 11], ребенку было рекомендовано проведение радиологических исследований с контрастированием.

В этот же день мальчику была проведена рентгеновская компьютерная томография (КТ) головного мозга, в ходе которой были обнаружены постгипоксические изменения вещества головного мозга. Так как данные КТ не объясняли клинических находок, на следующий день в условиях медикаментозного сна мальчику была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастированием. На аксиальных T2-взвешенных изображениях в области подкорковых структур, в гипоталамической области, в области задней лучистости мозолистого тела, а также вдоль сегментов А1 передних мозговых артерий, М1 средних мозговых артерий и сегментов Р1 и Р2А задних мозговых артерий визуализировались множественные извитые мелкие (до 1,0 мм в диаметре) гипоинтенсивные сосудистые структуры (рис. 2). Указанная картина характерна для патологической сети артериальных коллатералей, развивающейся при медленно прогрессирующем стенозировании и окклюзии магистральных интракраниальных артерий.

На трехмерных FLAIR-изображениях (рис. 3) было выявлено усиление МР-сигнала от периферических ветвей обеих средних мозговых артерий (так называемый «симптом плюща»), причем в боль-

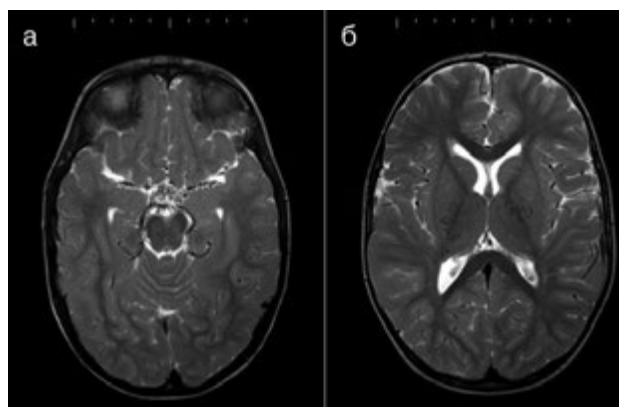


Рис. 2. МР-томограмма головного мозга в аксиальной плоскости ребенка Ф., 2,5 лет. Режим T2-взвешенные изображения в импульсной последовательности TSE:

а — в области предполагаемого расположения М1 сегментов обеих средних мозговых артерий визуализируется большое количество мелких извитых сосудистых структур; б — множественные мелкие извитые сосудистые структуры, распространяющиеся в глубокие отделы полушарий мозга в области подкорковых структур.

Fig. 2. MRI of the brain in the axial plane of the child F. B., 2,5 years. Mode T2BI in Yip TSE.

а — in the field of the alleged location of the M1 segment of both middle cerebral arteries visualized a large number of small tortuous vascular structures;

б — multiple small tortuous vascular structure, extending to deep regions of the cerebral hemispheres in the area of the subcortical structures.

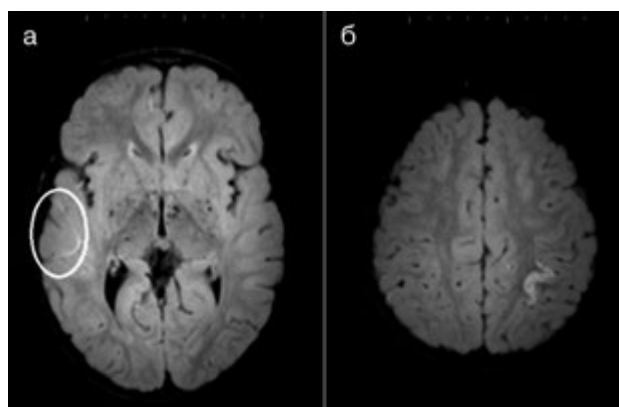


Рис. 3. МР-томограмма головного мозга ребенка Ф., 2,5 лет. Протокол 3D FLAIR (MPR-реконструкция в аксиальной плоскости).

а — МР-томографический симптом «плюща» — признак замедленного кровотока по магистральным и коллатеральным сосудам;

б — зона глиозных, вероятно, постишемических изменений в виде усиления МР-сигнала от коры и ее истончение в области пред- и постцентральной извилин слева.

Fig. 3. MRI of the brain child of F. B., 2,5 years. The 3D FLAIR Protocol (MPR reconstruction in axial plane).

а — MRI imaging of the symptom of «ivy» is a sign of slow blood flow through the main and collateral vessels;

б — zone glial probably postischemic changes in enhanced Mr signal from the cortex and thinning in the field of pre — and post-central gyri on the left.

шей степени этот феномен был выражен справа. Кроме того, отмечалось усиление МР-сигнала от коры и ее истончение в области пред- и постцентральной извилин слева. При этом на диффузионно-взвешенных изображениях очагов острой и подострой ишемии в зоне исследования не выявлено.

В связи с обнаруженными структурными изменениями на МРТ была заподозрена сосудистая патология головного мозга по типу прогрессирующего стеноза дистальных отделов обеих внутренних сонных артерий, а также их основных ветвей (передней и средней мозговых артерий) с развитием коллатеральной сосудистой сети из множества мелких сосудов на основании черепа. Это предположение было подтверждено данными бесконтрастной магнитно-резонансной (МР) ангиографии (рис. 4). Обнаруженные изменения соответствовали болезни моямая (предположительно стадии III по J. Suzuki) [12].

Установленные нарушения позволили поставить диагноз: болезнь моямая, персистирующая герпесвирусная микст-инфекция в стадии активации вирус (герпеса 6, 7-го типа, Эпштейна–Барр вирус, парвовирус В19).

Проводимое со 2-го дня болезни лечение включало антибактериальную и противовирусную терапию (цефтриаксон и генферон) в течение 7 дней, инфузионное введение глюкозосолевых растворов и энцефабола в течение 3 дней. На фоне терапии состояние ребенка улучшилось, судороги купировались на 3-й день болезни и больше не повторялись. Мышечный тонус правой ноги полностью восстановился, тонус в правой руке оставался сниженным. Катаральные явления полностью исчезли на 3-й день лечения.

В дальнейшем в связи с выявленной двусторонней ангиопатией, затронувшей переднюю мозговую артерию в сегменте А1, среднюю мозговую артерию в сегменте М1, а также заднюю мозговую артерию в сегменте Р1, с наличием множественных сопутствующих сосудов «моямая» в передней и задней частях мозга, ребенку были проведены в два этапа двусторонняя реваскуляризация средней мозговой артерии с установкой микрохирургических шунтов между задней теменной ветвью поверхностной височной артерии и сегментом М4 средней мозговой артерии, а также двусторонняя реваскуляризация передней мозговой артерии.

Обсуждение

Правильная интерпретация аномалий зрительного нерва нередко является важным этапом при диагностике различных мультисистемных заболеваний. Синдром «вьюнка» — врожденная аномалия зрительного нерва, характеризующаяся наличием экскавации в заднем полюсе глаза, на дне которой располагается измененный диск зрительного нерва, экранированный глиальной тканью в центре дефекта, атрофическими изменениями пигментного эпи-

телиа сетчатки по периметру экскавации, изменениями ретинальных сосудов. Аномалия, как правило, односторонняя и обычно осложняется ипсилатеральной амблиопией и косоглазием. Недавно было обнаружено, что причиной формирования синдрома «вьюнка» могут быть мутации гена *PAX6* [13]. Известно, что синдром «вьюнка» часто сочетается с различными системными заболеваниями — болезнью моямая, гипопизарным нанизмом, синдромами 47XXY и PHACE, поражениями почек [2, 3, 9, 10, 13]. Болезнь моямая выявляется приблизительно у 33 — 40% детей с синдромом «вьюнка» [9, 11]. Данные факты являются поводом для назначения МРТ и МР-ангиографии детям с этой аномалией зрительного нерва. Поэтому когда в ходе офтальмологического обследования у наблюдавшегося нами ребенка с остро появившейся неврологической симптоматикой был обнаружен синдром «вьюнка», возникло предположение, что нарушения могут быть связаны с болезнью моямая.

Основой диагностики болезни моямая с момента ее открытия считалось проведение прямой селективной ангиографии сосудов головного мозга. Для достоверной постановки диагноза необходимо было выполнить отдельно селективную ангиографию внутренних и наружных сонных артерий с обеих сторон и одной из позвоночных артерий. По данным ангиографии J. Suzuki и N. Kodama (1983), выделяют 6 стадий болезни [12]:

1. стеноз супраселлярной части внутренней сонной артерии, обычно двусторонний;

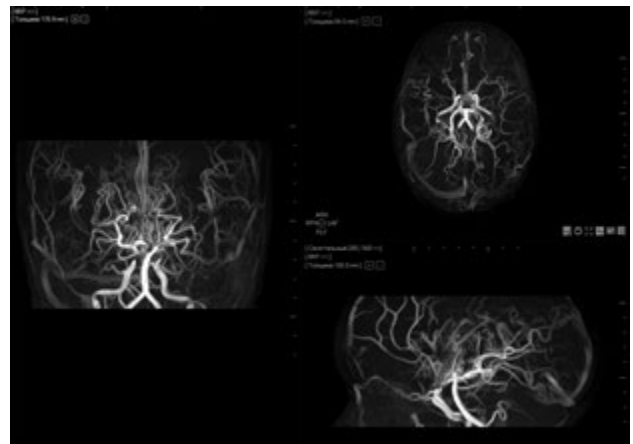


Рис. 4. Результаты бесконтрастной МР-ангиографии ребенка Ф., 2,5 лет. Протокол 3D TOF (MIP-реконструкция).

Кровоток по терминальным отделам внутренних сонных артерий не определяется, по средним мозговым артериям — плохо прослеживается. Видна обширная сеть мелких сосудов на основании мозга и в его глубоких отделах (сосуды «моямая»).

Fig. 4. The results of contrast-enhanced MR angiography F. B. child, 2,5 years. The 3D TOF Protocol (MIP reconstruction). The blood flow in the terminal divisions of the internal carotid artery is not determined, according to the middle cerebral artery is poorly seen. Visible extensive network of small blood vessels at the base of the brain and its deep divisions (the vessels «the moyamoya»).

2. развитие сосудов «моямоя» на основании мозга;
3. нарастание стеноза внутренней сонной артерии и выраженности сосудов «моямоя»;
4. окклюзия всего виллизиева круга и задней мозговой артерии, начало появления экстракраниальных коллатералей, начало исчезновения сосудов «моямоя»;
5. дальнейшее развитие 4-й стадии;
6. полное исчезновение сосудов «моямоя» и основных мозговых артерий. В большинстве случаев заболевание диагностируется в 3-й стадии.

Диагноз «болезнь моямоя» может быть установлен на основании следующих критериев:

- обнаружение стеноза или окклюзии внутренних сонных артерий;
- наличие коллатеральной сети капилляров;
- наличие стеноза передней мозговой артерии и средней мозговой артерии;
- двусторонний характер процесса (однако не исключаются и случаи одностороннего процесса) [1, 12, 14, 15].

Данные критерии могут быть применены и к МР-, и к КТ-ангиографии. В частности, у наблюдавшегося нами пациента при МРТ были выявлены характерные изменения интракраниальных магистральных сосудов и наличие выраженной коллатеральной сети.

Если в 70–90-х годах прошлого века интракраниальные проявления болезни моямоя расценивались как отдельную нозологическую форму, которая могла сочетаться с поражением других органов и систем, то в последние 15 лет стали появляться публикации о том, что это мультисистемное заболевание [1, 4, 14, 15]. Наиболее частые системные проявления болезни моямоя — стенозы различных магистральных

экстракраниальных артерий [1, 6, 8, 12, 14, 15]. Кроме того, имеются данные о сопутствующей патологии органа зрения [3, 4, 9, 10].

Хотелось бы обратить внимание педиатров и инфекционистов на несколько важных моментов.

Вовлечение в патологический процесс различных органов диктует необходимость тщательной мультимодальной диагностики, включающей инфекционную и неинфекционную патологию ЦНС.

Высокую информативность при диагностике имеют методы нейровизуализации, в частности МРТ и МР-ангиография, позволяющие оценивать в полном объеме весь спектр имеющихся интракраниальных изменений. На первых этапах диагностики они способны составить конкуренцию принятому «золотому стандарту» — селективной ангиографии. Применение этих методов в сочетании с использованием МР-перфузионных исследований позволяет проводить адекватный подбор терапии, планировать оперативное лечение и оценивать его эффективность в дальнейшем.

Заключение

Таким образом, активация герпесвирусной инфекции у двухлетнего ребенка спровоцировала дебют болезни моямоя. Обнаружение в ходе офтальмологического осмотра аномалии заднего отрезка правого глаза (синдром «вьюнка»), которая часто сочетается с различными цереброваскулярными аномалиями, позволило клиницистам адекватно интерпретировать слабовыраженную транзиторную неврологическую симптоматику и быстро установить диагноз болезни моямоя, используя методы лучевой диагностики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Всероссийский медицинский портал Источник: <http://online-diagnos.ru/illness/d/bolezn-moya-moya>. Ссылка активна на 27.02.17
2. Krishnan C., Roy A., Traboulsi E. Morning glory disk anomaly, choroidal coloboma, and congenital constrictive malformations of the internal carotid arteries (moyamoya disease). *Ophthalmic Genet* 2000; 21(1): 21–24.
3. Nezzar H., Mbekeani J. N., Dalens H. Morning glory syndrome with carotid and middle cerebral artery vasculopathy. *Optom Vis Sci* 2015; 92(12): 437–441. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000727.
4. Papavasileiou E., Sobrin L., Papaliodis G.H. Ocular ischemic syndrome presenting as retinal vasculitis in a patient with moyamoya syndrome. *Retin Cases brief Rep* 2015; 9(2): 170–172. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000129.
5. Wakai K., Tamakoshi A., Ikezaki K., Fukui M., Kawamura T., Aoki R., Kojima M., Lin Y., Ohno Y. Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: finding from nationwide survey. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99(Suppl. 2): 1–5.
6. Буркова К.И., Ажгермачева М.Н., Алифиров В.М. Болезнь моямоя (клиническое наблюдение). *Неврологический журнал* 2014; 5: 38–42. [Burkova K.I., Azhermacheva M.N., Alifirova V.M. The moyamoya disease (a clinical observation). *Nevrologicheskii zhurnal* 2014; 5: 38–42. (in Russ)]
7. Бывальцев В. А., Сузуки Й. Комбинированное лечение болезни моя-моя с использованием прямого анастомоза и реваскуляризации — опыт 225 операций. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2007; 3: 11–16. [Byvaltsev V.A., Suzuki Y. Combined treatment for moyamoya disease using direct anastomosis and revascularization — the experience of 225 operations. *Voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko* 2007; 3: 11–16. (in Russ)]
8. Скоромец А.А., Шулешова Н.В., Курилина А.П. К клинике и лечению болезни мойамоя. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 1988; 2: 28–31. [Skoromets A.A., Shuleshova N.V., Kurilina A.P. To the clinic and treatment of moyamoya. *Voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko* 1988; 2: 28–31. (in Russ)]
9. Мосин И.М. Врожденные и приобретенные заболевания зрительного нерва. *Руководство по клинической офтальмологии*. Под ред. А.Ф. Бровкиной, Ю.С. Астахова М: Медицинское информационное агентство» 2014; 494–567. [Mosin I.M. Congenital and acquired diseases of the optic nerve. *Manual of clinical ophthalmology* A.F.Brovkina, Y.S. Astakhov. (eds). Moscow: «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo», 2014; 494–567. (in Russ)]
10. Komiyama M., Yasui T., Sakamoto H., Fujita K. Basal meningencephalocoele, anomaly of optic disc and panhypopituita-

- rism in association with moyamoya disease. *Pediatr Neurosurg* 2000; 33(2): 100–104.
11. *Lenhart P. D., Lambert S. R., Newman N. J., Biousse V., Atkinson D.S.Jr., Traboulsi E.I., Hutchinson A.K.* Intracranial vascular anomalies in patients with morning glory disk anomaly. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(4): 644–650.
 12. *Suzuki J., Kodama N.* Moya-moya disease. A review. *Stroke* 1983; 14(1) 104–109.
 13. *Azuma N., Yamaguchi Y., Handa H., Tadokoro K., Asaka A., Kawase E., Yamada M.* Mutations of the *PAX6* gene detected in patients with a variety of optic nerve malformations. *Am J Hum Genet* 2003; 72(10): 1565–1570.
 14. *Ikezaki K.* Rational approach to treatment of moya-moya disease in childhood. *J Child Neurol* 2000; 15(5): 350–356.
 15. *Scott R. M., Smith E. R.* Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360(12): 1226–1237. DOI: 10.1056/NEJMra0804622.

Поступила 6.12.16

Received on 2016.12.26

Авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо иной поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

The authors declare no financial or any other support / conflict of interest, which should be reported.

Аденовирусные гастроэнтериты у детей

Л.И. Рустамова¹, З.М. Кулиева², М.М. Мухтаров³, Н.А. Азизова¹, М.Н. Мамедова³¹Национальный научно-исследовательский институт медицинской профилактики им. В. Ахундова, Баку, Азербайджан;²Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан;³Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Adenovirus gastroenteritides in children

L.I. Rustamova¹, Z.M. Kuliyeva², M.M. Mukhtarov³, N.A. Azizova¹, M.N. Mamedova³¹V. Akhundov National Research Institute of Medical Prevention, Baku, Azerbaijan;²A. Aliev Azerbaijan State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Baku, Azerbaijan;³Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Цель работы: определение удельного веса аденовирусных гастроэнтеритов в структуре острых кишечных инфекций неясной этиологии среди детей г. Баку.

Обследованы 155 детей в возрасте до 14 лет с острыми кишечными инфекциями неясной этиологии, поступивших в клинику инфекционных болезней Национального НИИ медицинской профилактики им. В. Ахундова в 2014–2015 гг. Этиологическая диагностика аденовирусного гастроэнтерита осуществлялась методом иммунохроматографического анализа. Для исключения бактериальной этиологии острой кишечной инфекции у всех детей проводили бактериологическое исследование фекалий.

Среди обследованных дети до 6 мес жизни составили 17,4%, от 7 мес до 1 года жизни – 6,4%, в возрасте 1–2 года – 29,6%, 2–14 лет – 46,4%. У 7 (4,5%) пациентов аденовирусы выявлялись в сочетании с ротавирусом. Моноаденовирусная инфекция была у 23 (15,0%) детей.

Вклад аденовирусов в этиологическую структуру острых кишечных инфекций у детей составляет 19,3%. Достоверной разницы в частоте встречаемости аденовирусов в зависимости от пола не установлено. Аденовирусная инфекция у детей регистрировалась круглогодично. Моноаденовирусная инфекция протекала как диарея средней тяжести, тогда как сочетанная адено-ротавирусная инфекция характеризовалась тяжелым течением диарейного синдрома и катаральными проявлениями.

Ключевые слова: дети, кишечная инфекция, аденовирусный гастроэнтерит, аденовирусный антиген, ротавирус.

Для цитирования: Рустамова Л.И., Кулиева З.М., Мухтаров М.М., Азизова Н.А., Мамедова М.Н. Аденовирусные гастроэнтериты у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(2): 84–87. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-84-87

Objective: to determine the proportion of adenovirus gastroenteritides in the structure of acute enteric infections of uncertain etiology among the children of Baku.

Subjects and methods. A total of 155 children aged less than 14 years with acute enteric infections of uncertain etiology who had been admitted to the Clinic of Infectious Diseases, V. Akhundov National Research Institute of Medical Prevention, in 2014–2015, were examined. The etiological diagnosis of adenovirus gastroenteritis was made by immunochromatographic assay. To rule out the bacterial etiology of acute enteric infection, all the children underwent fecal bacteriological examination.

The examinees included babies under 6 months (17,4%), infants aged 7 months to 1 year (6,4%), those 1–2 years of age (29,6%), and children aged 2–14 years (46,4%). Adenoviruses in conjunction with rotavirus were detected in 7 (4,5%) patients. Adenovirus mono-infection was seen in 23 (15%) children.

The contribution of adenoviruses in the etiological structure of acute enteric infections in children was 19,3%. There was no significant difference in the frequency of adenoviruses depending on gender. Adenovirus mono-infection was registered in the children all year round. Adenovirus mono-infection occurred as moderate diarrhea whereas mixed adenovirus-rotavirus infection was characterized by the severe course of diarrheal syndrome and catarrhal manifestations.

Key words: children, enteric infection, adenovirus gastroenteritis, adenovirus antigen, rotavirus.

For citation: Rustamova L.I., Kuliyeva Z.M., Mukhtarov M.M., Azizova N.A., Mamedova M.N. Adenovirus gastroenteritides in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(2): 84–87 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-84-87

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Рустамова Лала Ислаховна – к.м.н., доцент, зав. отделом вирусных инфекций Национального НИИ медицинской профилактики

Кулиева Земфира Мамедовна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева.

Аз 1012, Баку, Тбилисский проспект, д. 3165

Мухтаров Мирзамин Мирильяс оглы – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Азербайджанского медицинского университета.

Азизова Наиба Агасаф кызы – диссертант Национального НИИ медицинской профилактики.

Аз 1065, Баку, ул. Дж. Джабарлы, д. 35

Мамедова Матанат Наби кызы – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Азербайджанского медицинского университета.

Аз 1022, Баку, ул. Бакиханова, д. 23.

Широкая распространенность острых кишечных инфекций среди детей делает вопросы этиологической диагностики весьма актуальными [1–3]. В свете последних данных происходит пересмотр представлений об этиологической структуре вирусных гастроэнтеритов: к числу доминирующих возбудителей относится широкий спектр агентов – рота-, адено-, энтеро-, астро-, норо- и коронавирусы [4–6].

Благодаря развитию и широкому внедрению молекулярных методов исследований доля вирусных гастроэнтеритов установленной этиологии за последние 15 лет увеличилась. Однако и сегодня она

составляет не более 60–70% всех вирусных острых кишечных инфекций [5, 6]. В последние годы аденовирусная инфекция является наиболее частой причиной острых кишечных инфекций неустановленной этиологии после ротавирусов [7, 8].

Анализируя ситуацию в целом, можно отметить, что в Азербайджане на базе практических лабораторий диагностируется лишь выявлением рота- и аденовирусной инфекций. Вклад энтеровирусов в этиологическую структуру острых вирусных гастроэнтеритов в течение 10 лет претерпевал значительные колебания (в среднем 24,2%).

Эпидемиологический мониторинг других кишечных вирусов — астро- и норовирусов — проводится сравнительно недавно. Данные, полученные в результате вирусологического мониторинга за циркуляцией возбудителей вирусных гастроэнтеритов среди населения г. Баку в 2015 г., показали, что в 20,0% случаев заболеваемость острыми вирусными гастроэнтеритами была обусловлена энтеровирусами, в 27,5% — ротавирусами, в 22,5% — аденовирусами, 15% пришлось на норовирусы и 12,5% — на астровирусы.

Таким образом, цель настоящей работы состояла в установлении этиологической роли аденовирусов при вирусных гастроэнтеритах, а также изучении некоторых клинко-эпидемиологических особенностей аденовирусных гастроэнтеритов.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 155 детей в возрасте до 14 лет с подозрением на острую кишечную инфекцию неясной этиологии, поступивших в клинику инфекционных болезней Национального НИИ медицинской профилактики им. В. Ахундова в 2014–2015 гг. Среди обследованных дети до 6 мес жизни составили 17,4%, от 7 мес до 1 года жизни — 6,4%, в возрасте 1–2 года — 29,6% и 2–14 лет — 46,4%.

Этиологическая диагностика аденовирусного гастроэнтерита осуществлялась методом иммунохроматографического анализа. Для исключения бактериальной этиологии острой кишечной инфекции всем детям проводили бактериологическое исследование фекалий.

Результаты и обсуждение

При обследовании всех детей на аденовирусы у 30 (19,3%) детей (15 мальчиков, 15 девочек) получены положительные результаты, причем у 7 (4,5%) пациентов аденовирусы обнаружены в сочетании с ротавирусом. Моноаденовирусная инфекция выявлена у 23 (15,0%) детей.

При изучении возрастного распределения установлено, что чаще аденовирусная инфекция обнаруживалась у детей в возрасте 1–2 года — у 12 (26,0%) из 46 детей этого возраста. Выявляемость аденови-

русного антигена у детей первых 6 мес жизни составляла 14,8% (табл.1)

Анализ сезонности аденовирусного гастроэнтерита за исследуемый период показал, что эта инфекция регистрируется круглогодично. Рост заболеваемости начинается в феврале. Наибольшее число случаев ($n=9$) было зарегистрировано в летние месяцы (см. рисунок).

У всех больных с моноаденовирусной инфекцией имело место острое начало заболевания с повышением температуры тела до 37,5–38,5°C, снижением аппетита. У 18 (82%) детей уже в 1-е сутки заболевания отмечалась повторная рвота (до 4–5 раз). Одновременно с рвотой в 1-е сутки (47,0%) или на следующий день (53%) появлялся патологический стул от 3–5 раз (50,3%) до 7 раз (49,7%). По характеру стул был жидкий, водянистый с неприятным запахом, без патологических примесей. У большинства пациентов диарея сопровождалась вздутием и урчанием живота, коликами. У некоторых детей отмечалась боль в мышцах и суставах. С первых дней отмечался влажный кашель, серозное, иногда серозно-гнойное выделение, гиперемия и набухание глотки и небных миндалин, затруднение носового дыхания. У детей с моноаденовирусной инфекцией выявлялись признаки конъюнктивита.

У пациентов с аденоротавирусной микст-инфекцией развитие заболевания в 48,4% случаев сопровождалось более выраженной лихорадкой с повышением температуры до 39,7°C ($p<0,001$). Рвота и диарея также являлись ведущими клиническими симптомами заболевания, однако частота рвоты при микст-инфекции не превышала 5–7 раз в сутки (60,7%), а у 39,3% больных отмечалась 3–5 раз в сутки.

У всех больных с вирусной микст инфекцией кратность стула составляла 8–10 раз, иногда до 15 раз в сутки, что достоверно превышало его частоту у больных с моноаденовирусной инфекцией ($p<0,01$).

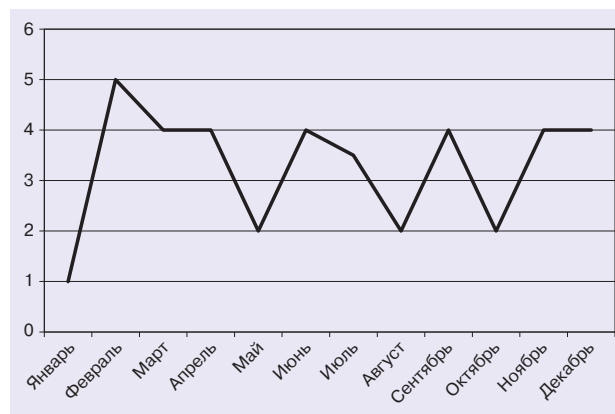


Рисунок. Число заболевших аденовирусной инфекцией в г. Баку по месяцам в сумме за период с 2014 по 2015 г.

Fig. The number of patients with adenoviral infection in Baku per monthes in totally during from 2014 to 2015 years

Таблица 1. Выявляемость аденовирусного антигена в разных возрастных группах
Table 1. Discovering of adenoviral antigen in different age groups

Возрастная группа	Число обследованных	Аденовирусный антиген	
		абс.	%
0–6 мес	27	4	14,8
7–12 мес	10	2	20,0
1–2 года	46	12	26,0
2–14 лет	72	12	16,6
Всего ...	155	30	19,3

Таблица 2. Длительность клинических симптомов у детей с моно- и микст-аденовирусной инфекцией
Table 2. Prolonged time of clinical symptoms with mono- and mix-adenoviral infection

Клинические симптомы	Моно-аденовирусная инфекция (n=25)		Микст-инфекция (n=17)	
Интоксикация	2,4	2,0–2,8	5,5	5,2–7,0
$p<0,05$				
Рвота	2,2	2,0–2,4	2,6	2,0–3,2
Метеоризм	2,3	2,0–2,6	2,8	2,0–3,6
Диарея	6,0	5,5–6,5	8,5	6,5–10,5
$p<0,01$				

Отличался и характер стула; в 51,5% случаев стул содержал патологические примеси в виде мутной слизи, зелени, а у 31,7% – и прожилок крови. Дисфункция кишечника у 82,5% детей сопровождалась выраженным болевым синдромом, который носил более стойкий характер в отличие от детей с моноинфекцией ($p<0,01$). При сравнении степени тяжести заболевания следует отметить, что у больных с микст-инфекцией достоверно чаще регистрировались тяжелые формы заболевания ($p<0,05$).

Сравнительный анализ клинического течения заболевания показал, что у пациентов с моноаденовирусной инфекцией длительность температурной реакции составила в среднем 2,4 (2,0–2,8) сут, длительность диарейного синдрома – 6,0 (5,5–6,5) сут. Нормализация характера стула происходила в среднем на 5–6-е сутки (табл. 2).

При наблюдении в динамике у больных с микстинфекцией была выявлена достоверно большая длительность лихорадочного периода. Нормализация температуры тела у большинства детей происходила

на 5–6-е сутки госпитализации. Для этих пациентов была характерна и большая длительность диарейного синдрома ($p<0,01$). Нормализация характера стула происходила на 8–9-е сутки.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что моноаденовирусная инфекция у детей протекает как диарея средней тяжести, тогда как аденоротавирусная микст-инфекция характеризуется тяжелым течением диарейного синдрома и катаральными проявлениями.

Выводы

Аденовирусы в структуре острых кишечных инфекций неясной этиологии у детей составляют 19,3%.

Достоверной разницы в частоте встречаемости аденовирусов в зависимости от пола не установлено.

Моноаденовирусная инфекция у детей протекает как диарея средней тяжести, тогда как микст-аденоротавирусная микст-инфекция характеризуется тяжелым течением диарейного синдрома и катаральными проявлениями.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Сергеев В.И. Эпидемиология острых кишечных инфекций. Пермь: ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава, 2008; 280. [Sergeev V.I. Epidemiology of acute intestinal infections. Perm: GOU VPO PGMA them. ak. E.A. Vagnera Roszdrava, 2008; 280. (in Russ)]
- Астафьев В.А., Нурсаянова Л.П., Кириллова Л.И., Вильтовская А.С., Безгодов И.В., Попова-Майзель Т.Г. Острые кишечные инфекции в Иркутской области. Журнал инфекционной патологии 2009; 16(3): 65. [Astafyev V.A., Nursayanova L.P., Kirillova L.I., Viltovskaya A.S., Bezgodov I.B., Popova-Mayzель T.G. Acute enteric infections in Irkutsk Region. Zhurnal Infekcionnoy Patologii 2009; 16(3): 65. (in Russ)]
- Зайцева Л.Ю., Калущий П.В. Эпидемиологические особенности заболеваемости острыми кишечными инфекциями у детей в Курской области. Журнал инфекционной патологии 2013; 20(1-4): 143–144. [Zaytseva L.Yu., Kalutskiy P.V. Epidemiological features of cases of acute

- enteric infections in children in the Kursk region. Zhurnal Infekcionnoy Patologii 2013; 20(1-4): 143–144. (in Russ)]
4. Амвросьева Т.В., Богущ З.Ф., Поклонская Н.В., Казинец О.Н. К вопросу об этиологической структуре вирусных гастроэнтеритов в республике Беларусь. Современные проблемы инфекционной патологии человека. Сб. науч. трудов. Вып. 1. Минск, 2008; 32–33. [Amvrosyeva T.V., Bogush Z.F., Poklonskaya N.V., Kazinets O.N. On the question of the etiological structure of viral gastroenteritis in the Republic of Belarus. Modern problems of human infectious pathology. Collection of scientific papers. Vol. 1. Minsk, 2008; 32–33. (in Russ)]
 5. Буланова И.А., Титова Л.В., Самодова О.В., Аруев А.Б., Гулакова Н.Н., Лебедева О.В. и др. Этиологическая структура вирусных диарей у детей в Архангельской области. Инфекционные болезни 2008; 6(1): 58–60. [Bulanova I.A., Titova L.V., Samodova O.V., Aruev A.B., Gulakova N.N., Lebedeva O.V. et al. The etiological structure of viral diarrhea in children in the Arkhangelsk region. Infekcionnye bolezni 2008; 6(1): 58–60. (in Russ)]
 6. Боднев С.А., Малеев В.В., Жираковская Е.В., Никифорова Н.А., Корсакова Т.Г., Тикунов А.Ю. и др. Этиологическая значимость ротавирусов, норовирусов и астровирусов в структуре острых кишечных инфекций у детей раннего возраста Новосибирска в период сезонного подъема заболеваемости. Инфекционные болезни 2008; 6(1): 61–64. [Bodnev S.A., Maleev V.V., Zhirakovskaya E.V., Nikiforova N.A., Korsakova T.G., Tikunov A.Yu. et al. The etiological significance of rotaviruses, noroviruses and astroviruses in the structure of acute intestinal infections in young children Novosibirsk in the period of seasonal rise of morbidity. Infekcionnye bolezni 2008; 6(1): 61–64. (in Russ)]
 7. Хныков А.М., Скворцова В.В., Семенов В.М. Клинические особенности аденовирусной инфекции у детей. Вестник ВГМУ 2011; 10(2): 97–102. [Khnykov A.M., Skvortsova V.V., Semenov V.M. Clinical-singularity of adenovirus infection in children. Vestnik VGMU 2011; 10(2): 97–102. (in Russ)]
 8. Горелов А.В., Козина Г.А., Дорошина Е.А. Особенности клиники острых кишечных инфекций аденовирусной этиологии у детей. Инфекционные болезни 2009; 7(1): 33–37. [Gorelov A.V., Kozina G.A., Doroshina E.A. Features of clinic of acute intestinal infections in children adenoviral etiology. Infekcionnye bolezni 2009; 7(1): 33–37. (in Russ)]

Поступила 16.01.2017

Received on 2017.01.16

Авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо иной поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

The authors declare no financial or any other support / conflict of interest, which should be reported.

Митохондриальная дисфункция у детей с рефлюкс-эзофагитом

А.А. Зиганшина¹, В.С. Сухоруков², В.П. Булатов¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань;

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

Mitochondrial dysfunction in children with reflux esophagitis

A.A. Ziganshina¹, V.S. Sukhorukov², V.P. Bulatov¹

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan;

²Academician 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

Цель: оценка клеточного энергообмена у детей с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом посредством определения уровня свободного и связанного карнитина в «сухих пятнах» крови, лактата и пирувата в плазме крови.

Характеристика детей и методы исследования. Обследованы 49 пациентов диагностического отделения ГАУЗ «ДРКБ» Минздрава Республики Татарстан. В основную группу вошли 29 пациентов с диагнозом рефлюкс-эзофагита. Контрольная группа состояла из 20 соматически здоровых детей без признаков патологии желудочно-кишечного тракта. Определяли уровень лактата и пирувата в плазме крови методом Умбрайта, а также свободного и связанного карнитина в сухих пятнах крови методом жидкостной тандемной хромато-масс-спектрометрии.

Результаты. Выявлены значимые изменения отношения лактат/пируват у детей с рефлюкс-эзофагитом, сопровождающимся нарушениями моторики. Значения свободного карнитина превышали норму у 41% представителей основной группы. Средние показатели лактата, пирувата и карнитинов находились в допустимом диапазоне в исследуемых группах с достоверно большими значениями у детей с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом.

Выводы. Нарушения моторики желудочно-кишечного тракта служат показанием для выявления энергодифицитного диатеза у детей и ранней коррекции нарушений энерготропными препаратами, что потенциально повлияет на частоту рецидивов и выраженность клинических симптомов заболевания.

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

Для цитирования: Зиганшина А.А., Сухоруков В.С., Булатов В.П. Митохондриальная дисфункция у детей с рефлюкс-эзофагитом. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(2): 88–92. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-88-92

Objective: to evaluate cellular energy metabolism in children with pathological gastroesophageal reflux, by determining the levels of free and bound carnitine in dry blood spot specimens and lactate and pyruvate in plasma.

Characterization of children and methods. A total of 49 patients from the Diagnostic Department, Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, were examined. A study group included 29 patients diagnosed as having reflux esophagitis. A control group consisted of 20 somatically healthy children without signs of gastrointestinal tract diseases. The investigators determined the levels of lactate and pyruvate in plasma by the Umbreit method and those of free and bound carnitine in the dried blood spot specimens by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

Results. There were significant changes in the lactate-to-pyruvate ratio in children with reflux esophagitis accompanied by motility disorders. The values of free carnitine were higher than normal in 41% of the study group representatives. The mean values of lactate, pyruvate, and carnitines were within the acceptable range in the examined groups with significantly high values in the children with pathological gastroesophageal reflux.

Conclusion. Gastrointestinal tract motility disorders are an indication for the detection of energy-deficient diathesis in children and the early correction with energy-rich medications that will potentially affect the rate of recurrences and the severity of clinical manifestations of the disease.

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

For citation: Ziganshina A.A., Sukhorukov V.S., Bulatov V.P. Mitochondrial dysfunction in children with reflux esophagitis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(2): 88–92 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-88-92

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Зиганшина Арина Алексеевна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. лабораторией общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

Булатов Владимир Петрович — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета
420012 Казань, ул. Бултерова, д.49

На сегодняшний день активно расширяется круг доказательств важной роли митохондриальных дисфункций в патогенезе заболеваний различных органов и систем. Сложность патогенетических процессов при этом обусловлена:

1. присутствием митохондрий практически во всех клетках организма;
2. большим числом функций, в той или иной степени регулируемых митохондриями (энергетика, гомеостаз кальция, гомеостаз мочевой кислоты,

синтез стероидов, противовирусная защита, апоптоз, клеточная дифференцировка и др.);

3. сложностью двойного генетического контроля структуры и функции этих органелл (со стороны ядерной и митохондриальной ДНК) [1].

Сложность диагностики нарушений клеточного обмена заключается в том, что набор симптомов и дебют заболевания индивидуальны для каждого пациента. Клинические проявления митохондриальной дисфункции могут быть крайне неспецифичны и не всегда укладываются в определенные синдромы [2–5]. По своей выраженности они могут варьировать от слабых субклинических проявлений, пограничных с вариантами нормы (энергодефицитный диатез), до грубых, порой несовместимых с жизнью нарушений. Чаще всего патологические изменения затрагивают ткани с высокими энергетическими потребностями: нервную систему, скелетные мышцы, органы чувств, железы внутренней и внешней секреции, сердце. Желудочно-кишечный тракт не является исключением из данного списка [6, 7].

Митохондриальные дисфункции непросто диагностировать. Активно развиваются генетические и биохимические подходы к выявлению митохондриальной дисфункции. Биохимическая диагностика проще, дешевле и, как правило, чувствительнее. Например, для выявления нарушений клеточной энергетики используется определение уровня лактата и пирувата в крови, а также соотношения лактат/пируват [8, 9]. Еще более информативно изучение показателей связанного и свободного карнитина. Именно карнитин отвечает за транспорт жирных кислот в митохондрии с последующим их окислением, сопровождающимся выработкой энергии. Особую значимость имеет соотношение свободной и связанной фракций – карнитиновый коэффициент [10].

Среди гастроинтестинальных проявлений митохондриальной дисфункции следует обратить особое внимание на нарушения моторики. Именно сократительная функция пищеварительного тракта требует больших энергетических затрат и во многом зависит от деятельности мышечной и нервной ткани. Нарушения моторики являются составляющими некоторых митохондриальных заболеваний: энцефалопатии с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (синдром MELAS), синдрома Кернса–Сейра, мионейрогастроинтестинальной энцефалопатии (синдром MNGIE) и др. [6]. В то время как вышеперечисленные синдромы являются редкими нозологическими формами, функциональные заболевания занимают одну из главенствующих позиций в структуре патологии желудочно-кишечного тракта у детей [11–13]. Митохондриальная дисфункция может наблюдаться при нарушениях сократительной функции в любом из отделов пищеварительного тракта. Патологический гастроэзофагеальный

рефлюкс входит в спектр подобных расстройств. Гипотеза, на которой основано настоящее исследование, заключается в том, что дети с рефлюкс-эзофагитом находятся в группе риска в отношении наличия энергодефицита.

Цель исследования: оценить состояние клеточной энергетики у детей с рефлюкс-эзофагитом посредством определения уровня свободного и связанного карнитина в «сухих пятнах» крови, а также содержания молочной и пировиноградной кислот в плазме крови.

Характеристика детей и методы исследования

Для оценки клеточной энергетики у детей с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом обследованы 49 пациентов диагностического отделения ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан. Дети были разделены на две группы. В основную группу вошли 29 пациентов с установленным диагнозом рефлюкс-эзофагита. Контрольная группа состояла из 20 соматически здоровых детей без признаков патологии желудочно-кишечного тракта.

В качестве специальных методов исследования проводилось определение уровня молочной и пировиноградной кислот в плазме крови методом Умбрайт-а посредством фотоэлектроколориметрии, а также уровня свободного и связанного карнитина в сухих пятнах крови с помощью жидкостной tandemной хромато-масс-спектрометрии на аппарате Agilent Technologies 6410 Triple Quad LC/MS (США).

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программы GraphPad InStat (версия 3.05; 2000), табличного редактора Microsoft Excel 2007. Выполнен подсчет средних величин (M) и ошибки средней (m). Для определения достоверности различий между сравниваемыми группами при нормальном распределении признака использован критерий Стьюдента (t) для независимых выборок и критерий Манна–Уитни в случае распределения, отличного от нормального. Вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (p) считали равной менее 0,05.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведена характеристика выделенных групп. Исходя из представленных данных можно сделать выводы, что наличие желудочно-пищеводного рефлюкса более типично для детей подросткового возраста. В период взросления зачастую меняются диетические привычки. Большинство пациентов с рефлюкс-эзофагитом были мужского пола. Вероятной причиной этого может служить более высокий уровень базальной желудочной секреции у мальчиков, а также большая подверженность вредным привычкам, таким как курение, употребление фаст-фуда, алкогольных напитков.

Таблица 1. Характеристика выделенных групп
Table 1. Characteristics of selected groups

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Число пациентов	29	20
Возраст, годы ($M \pm m$)	12,93 $\pm$ 0,62	12,15 $\pm$ 0,67
Девочки, %	28	60
Мальчики, %	72	40

Средний стаж заболевания в основной группе составил 3,45 $\pm$ 0,68 года. Легкая форма рефлюкс-эзофагита была зарегистрирована у 10 (34%) детей, среднетяжелая — у 15 (52%), тяжелая — у 4 (14%). Недостаточное физическое развитие отмечено у 2 (7%) детей, избыток массы тела — у 4 (14%). Соотношение массоростовых показателей соответствовало возрастной норме у всех лиц из группы сравнения.

Проведена оценка структуры сопутствующей патологии по данным анамнеза и результатам исследований, выполненных во время госпитализации. У большинства детей имелись заболевания желчного пузыря (дискинезия желчевыводящих путей, хронический холецистит) — у 26 (90%), гастрит — у 27 (93%), дуоденит — у 22 (76%). У 6 (21%) пациентов зарегистрировано функциональное нарушение дефекации в форме запора. Патология центральной нервной системы встречалась значительно реже — у 3 (10%) детей.

Средние значения лактата соответствовали норме во всех группах, в то время как уровень пирувата был понижен у детей с рефлюкс-эзофагитом с достоверным отличием по сравнению с показателями у здоровых лиц ($p < 0,0001$; 95% ДИ: 0,01 — 0,03). Отношение лактат/пируват в связи с этим в несколько раз превышало норму в основной группе со значительной разницей относительно контроля ($p = 0,03$). Несмотря на то что средние значения свободного карнитина находились в рамках допустимых в исследуемых группах, между ними имелись достоверные различия: показатели у детей с рефлюкс-эзофагитом были выше, чем в группе сравнения ($p = 0,02$;

95% ДИ: –10,36–0,42). Кроме того, необходимо обратить внимание на тот факт, что у 12 (41%) детей с рефлюкс-эзофагитом были повышены абсолютные значения данного показателя. Процентное соотношение связанного карнитина не выходило за пределы нормы во всех группах. Однако по сравнению с контролем значения были статистически значимо выше у детей с патологией пищевода ($p = 0,008$; 95% ДИ: –7,81–1,95). У детей исследованных групп не наблюдалось отклонений от нормы отношения связанного карнитина к свободному — карнитинового коэффициента. Однако показатели у пациентов с рефлюкс-эзофагитом по отношению к группе здоровых детей были достоверно более высокими ($p = 0,004$; 95% ДИ: –0,16–0,03). Средние величины представлены в табл. 2.

Исходя из полученных результатов можно судить о значимых изменениях отношения лактат/пируват у детей с рефлюкс-эзофагитом, сопровождающимся нарушениями моторики. Изменение соотношения молочная/пировиноградная кислот в крови, а также повышение абсолютных значений свободного карнитина в общей сложности у 41% пациентов из основной группы может быть объяснено нарушениями энергетического обмена, происходящими на клеточном уровне. Дефекты карнитинзависимого окисления жирных кислот, играющего значимую роль в детском возрасте, приводят к невозможности их использования в процессах глюконеогенеза и окислительного фосфорилирования в тканях, вовлеченных в патологический процесс. В результате увеличивается потребность в глюкозе в качестве источника

Таблица 2. Результаты специальных методов исследования
Table 2. Results of special methods of investigation

Показатель	Основная группа	Контроль $M \pm m$	Норма
Лактат, ммоль/л	1,25 $\pm$ 0,07	1,11 $\pm$ 0,05	1,00–1,80
Пируват, ммоль/л	0,04 $\pm$ 0,003	0,06 $\pm$ 0,001	0,05–0,09
Лактат/пируват	36,23 $\pm$ 4,05	18,50 $\pm$ 1,50	8–10
Свободный карнитин, ммоль/л	42,36 $\pm$ 2,17	36,97 $\pm$ 1,13	19,00–45,00
Связанный карнитин: ммоль/л, $M \pm m$; % от общего карнитина	14,07 $\pm$ 1,04; 25	9,20 $\pm$ 1,02; 20	20–30
Связанный карнитин/ свободный карнитин	0,34 $\pm$ 0,02	0,25 $\pm$ 0,03	<0,7

энергии, возникает гипоксия в связи с высокой потребностью в кислороде при аэробном окислении глюкозы. Данное состояние приводит к активации резервного механизма энергетического обеспечения адаптационно-компенсаторных реакций, повышается биосинтез карнитина в организме, а также его освобождение из эндогенного пула, который определяется значениями свободного карнитина в периферической крови. В результате данной компенсаторной реакции нормализуется транспорт жирных кислот в митохондрии и образование энергии [14].

Очень важно отметить необходимость правильной трактовки результатов в отношении полученных нами значений карнитинового коэффициента. В обеих группах эти значения не выходят за рамки «нормы». Это свидетельствует об отсутствии грубых расстройств тканевой энергетики, характерных для митохондриальных заболеваний. В то же время нам представляются важными достоверно более высокие значения карнитинового коэффициента у больных в основной группе по сравнению с группой контроля. В этом случае мы можем предполагать

наличие у больных с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта умеренно выраженных изменений величины отношения связанной и свободной фракций карнитина.

Высказанная гипотеза позволяет нам сделать предположение о том, что у данной группы пациентов имеет место скрытая форма относительной недостаточности цитозенергетического статуса организма — «энергодифицитного диатеза» [2, 15]. Это состояние способствует частым рецидивам хронических заболеваний энергозависимых систем, в том числе пищеварительного тракта.

Таким образом, обобщая вышесказанное, можно сделать вывод, что нарушения моторики желудочно-кишечного тракта являются показанием для выявления энергодифицитного диатеза у детей. Своевременное знание об особенностях клеточного энергообмена ребенка представляет значимость в связи с возможностью ранней коррекции нарушений энерготропными препаратами, что потенциально повлияет на частоту рецидивов и выраженность клинических проявлений заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Невинский Г.А., Константинов Ю.М., Новикова М.А. Роль митохондриальных дисфункций в патогенезе социально-значимых заболеваний. Известия Иркутского государственного университета 2008; 1(2): 11–14. [Sudakov N.P., Nikiforov S.B., Nevinskij G.A., Konstantinov Yu.M., Novikova M.A.. The role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of socially significant diseases. Izvestija Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta 2008; 1(2): 11–14. (in Russ)]
2. Сухоруков В.С. Энергодифицитный диатез у детей. Издание второе. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2012; 28. [Sukhorukov V.S. Energy deficient diathesis in children. Second Edition. Moscow: «MEDPRAKTIKA-M» 2012; 28. (in Russ)]
3. Вербицкий В.И., Чугунова О.Л., Яковлева С.В., Сухоруков В.С., Таболин В.А. Особенности течения, клиники, диагностики и лечения некоторых заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2002; 81(2): 4–9. [Verbitsky V.I., Chugunova O.L., Yakovleva S.V. Sukhorukov V.S., Tabolin V.A. Some infantile urinary system diseases — peculiarities of their course, clinical presentations, diagnosis and treatment. Pediatriya 2002; 81(2): 4–9 (in Russ)]
4. Нарушение клеточного энергообмена у детей. Под ред. В.С. Сухорукова и Е.А. Николаевой. М: Атез 2004; 79. [Cellular energy exchange imbalance in children. V.S. Sukhorukov, E.A. Nikolaeva (eds). Moscow: Ates 2004; 79. (in Russ)]
5. Накостенко Т.Н., Ключников С.О., Сухоруков В.С. Коррекция нарушений вегетативного гомеостаза и внутриклеточного энергообмена у часто болеющих детей. Вестн педиатр фармакол и нутрициологии 2007; 4(1): 25–29. [Nakostenko T.N., Kljuchnikov S.O., Sukhorukov V.S. Vegetative homeostasis and intracellular energy exchange imbalance correction in frequently ill children. Vestn pediatri farmakol nutricional 2007; 4(1): 25–29. (in Russ)]
6. Брин И.Л., Неудухин Е.В., Дунайкин М.Л. Карнитин в педиатрии: исследования и клиническая практика. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2015; 112. [Brin I.L., Neudakhin E.V., Dunajkin M.L. Carnitine in pediatrics: research and clinical practice. Moscow: «MEDPRAKTIKA-M» 2015; 112. (in Russ)]
7. Зиганшина А.А. Гастроинтестинальные проявления митохондриальной дисфункции. Росс вестн перинатол и педиатр 2016; 61(6): 38–42. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-6-38-42. [Ziganshina A.A. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial dysfunction. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(6): 38–42. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-6-38-42 (in Russ)]
8. Клембовский А.И. Митохондриальная дисфункция при нефропатиях у детей. II съезд педиатров-нефрологов России. Сб.тез.докл. М 2000; 151–155. [Klembovskij A.I. Mitochondrial dysfunction in children with nephropathy. II congress of pediatrian nephrologist Rossii. Coll. тезis. Moscow 2000; 151–155. (in Russ)]
9. Николаева Е.А., Харабадзе М.Н., Золкина И.В., Сухоруков В.С., Новиков П.В. Недостаточность карнитина у детей с наследственными болезнями обмена веществ и митохондриальными заболеваниями: особенности патогенеза и эффективность лечения. Педиатрия 2013; 92(3): 42–48. [Nikolaeva E.A., Kharabadze M.N., Zolkina I.V. Sukhorukov V.S., Novikov P.V. Carnitine deficiency in children with inherited metabolic and mitochondrial diseases: features of the pathogenesis and effectiveness of treatment. Pediatrija 2013; 92(3): 42–48. (in Russ)]
10. Сухоруков В.С. Гастроинтестинальные нарушения при полисистемной митохондриальной недостаточности. Росс вестн перинатол и педиатр 2008; 5: 43–47. [Sukhorukov V.S. Gastrointestinal disorders in polysystemic mitochondrial insufficiency. Ross vestn perinatol i pediater 2008; 5: 43–47 (in Russ)]
11. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И., Эйберман А.С. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. М: РГМУ 2005; 36. [Bel'mer S.V., Gasilina T.V., Havkin A.I., Jejberman A.S. Functional disorders of the digestive system in children. Moscow: RGMU 2005; 36. (in Russ)]

12. Каламбет Е.И., Османов И.М., Сухоруков В.С., Шабельникова Е.И., Хавкин А.И. Нарушения клеточного энергообмена и их коррекция при заболеваниях органов пищеварения у детей. *Вопр практич педиатр* 2012; 2: 69–72. [Kalambet E.I., Osmanov I.M., Sukhorukov V.S., Shabel'nikova E.I., Khavkin A.I.. Disorders of cellular energy exchange and their correction in diseases of the digestive system in children. *Vopr praktich pediatri* 2012; 2: 69–72. (in Russ)]
13. Boles R.G. Combination therapy with co-enzyme Q₁₀, L-carnitine and amitriptyline is highly efficacious in the treatment of cyclic vomiting syndrome and associated functional symptomatology. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2012; 57(4: 2): 105–111.
14. Bain M.A., Milne R.W., Evans A.M. Disposition and metabolite kinetics of oral L-carnitine in humans. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 10: 1163–1170.
15. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2011; 288. [Sukhorukov V.S. Essays of mitochondrial pathology. Moscow: «MEDPRAKTIKA-M» 2011; 288. (in Russ)]

Поступила 22.12.2016

Received on 2016.12.22

Авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо иной поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

The authors declare no financial or any other support / conflict of interest, which should be reported.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
24-26 октября 2017 года состоится
XVI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста. В рамках Конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: Конференция «Таболинские чтения» и Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

На Конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
МОО «ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ»
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ

Прием тезисов до 20 июня 2017 года.

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XVI Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82

E-mail: congress@pedklin.ru

www.congress2017.pedklin.ru

2017
Москва, 24-26 октября

Комплексный подход к профилактике основных стоматологических заболеваний у подростков с артериальной гипертензией глицерофосфатом кальция и хлоридом магния

Л.Р. Колесникова^{1,2}, М.В. Федотова¹, Л.В. Натяганова²

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск;

²ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

An integrated approach to preventing common dental diseases with calcium glycerophosphate and magnesium chloride in teenagers with hypertension

L.R. Kolesnikova^{1,2}, M.V. Fedotova¹, L.V. Natiyaganova²

¹Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Irkutsk, Russia;

²Research Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Цель исследования: выявление и разработка методов профилактики основных стоматологических заболеваний у подростков с артериальной гипертензией. Приведены результаты обследования стоматологического статуса группы подростков с артериальной гипертензией и контрольной группы до и после проведения профилактических мероприятий. Для оценки гигиенического состояния полости рта использовался индекс гигиены по Федорову–Володкиной в модификации Пахомова. Состояние тканей пародонта оценивалось с помощью комплексного пародонтального индекса КПИ. В качестве профилактических средств использовались глицерофосфат кальция и хлорид магния. После обучения правилам гигиены полости рта и проведенного курса профилактики наблюдалась положительная динамика гигиенического статуса и состояния тканей пародонта, что важно для дальнейшего созревания тканей зубов и формирования здоровых тканей пародонта в обеих группах.

Ключевые слова: дети, кариес зубов, заболевания пародонта, временные и постоянные зубы, артериальная гипертензия, профилактика, лечение, глицерофосфат кальция, хлорид магния.

Для цитирования: Колесникова Л.Р., Федотова М.В., Натяганова Л.В. Комплексный подход к профилактике основных стоматологических заболеваний у подростков с артериальной гипертензией глицерофосфатом кальция и хлоридом магния. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(2): 94–97. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–2–94–97

Objective: to identify and develop methods for the prevention of common dental diseases in teenagers with hypertension. The paper presents the results of dental examination in a group of teenagers with hypertension and in a control group before and after preventive measures. The Fedorov-Volodkina hygiene index modified by Pakhomov was used to assess their oral hygienic status. The periodontal tissue status was evaluated using the comprehensive periodontal index. Calcium glycerophosphate and magnesium chloride were used as preventive agents. After training in oral hygiene techniques and completing a prevention course, there were positive changes in the hygienic and periodontal tissue status, which is important for the further maturation of dental tissues and for the formation of healthy periodontal ones in both groups.

Key words: children, dental caries, periodontal diseases, primary and permanent teeth, hypertension, prevention, treatment, calcium glycerophosphate, magnesium chloride.

For citation: Kolesnikova L.R., Fedotova M.V., Natiyaganova L.V. An integrated approach to preventing common dental diseases with calcium glycerophosphate and magnesium chloride in teenagers with hypertension. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(2): 94–97 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–2–94–97

Кариес зубов до сих пор остается одним из самых распространенных заболеваний у детей дошкольного и школьного возраста в России [1]. В этиологии и патогенезе кариеса зубов ведущую роль играет неудовлетворительная гигиена полости рта, образование зубной бляшки, наличие углеводного фактора. Наряду с местными факторами, на развитие кариесогенной ситуации влияет и со-

матическое здоровье [2, 3]. По данным эпидемиологических исследований, у детей до 10 лет с артериальной гипертензией частота эссенциальной гипертензии составляет 10%, вторичной (симптоматической) – 90%. Среди подростков до 15 лет частота эссенциальной гипертензии составляет уже 35%, в возрасте до 18 лет – 80% [4].

Артериальная гипертензия сопровождается многочисленными полисистемными нарушениями, снижением иммунитета, ранним возникновением атерогенных сдвигов, значительным дисбалансом нейровегетативных и эндокринных влияний, существенными изменениями центральной и региональной гемодинамики, что приводит к стоматологическим заболеваниям. Из субстратов, которые выполняют анаболические функции и отчасти контролируют метаболизм и поддержание гомеостаза экзо- и эндогенных структур зубов, необходимо

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Колесникова Лариса Романовна – к.м.н., н.с. лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии Научного центра проблем семьи и репродукции человека, асс. кафедры стоматологии детского возраста Иркутского государственного медицинского университета Федотова Марина Викторовна – к.м.н., асс. кафедры пропедевтической стоматологии Иркутского государственного медицинского университета 660022 Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

Натяганова Л. В. – к.б.н., н.с. лаборатории патофизиологии Научного центра проблем семьи и репродукции человека 664003 Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16

в первую очередь выделить многочисленные органические и неорганические соединения фосфора и кальция. Эти соединения при формировании зубов образуют основные минерализованные компоненты. Катионы Ca^{2+} играют важнейшую роль вторичных мессенджеров, активирующих ферменты, которые участвуют в трансдукции гормональных и других сигналов в ядро клетки [5]; в качестве вторичных посредников участвуют в регуляции сосудистого тонуса, ритмичности сердечных сокращений, уменьшении проницаемости стенок сосудов [6]. Изучение биохимических и обменных процессов в тканях полости рта лежит в основе профессиональных знаний детского врача-стоматолога. Эти сведения необходимы для проведения адекватного лечения: этиотропного, патогенетического и симптоматического [7–11].

Цель работы: выявление и разработка методов профилактики основных стоматологических заболеваний у подростков с артериальной гипертензией и без таковой.

Характеристика детей и методы исследования

В клинике Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека г. Иркутска обследованы 60 подростков (основная группа) в возрасте от 11 до 15 лет, которые находились на лечении в педиатрическом отделении с диагнозом артериальной гипертензии. Критерием включения в настоящее исследование было наличие у ребенка повышенного уровня артериального давления (выше 95-го перцентиля при оценке по существующим таблицам для данного возраста, пола и роста), воспроизводимого при повторных измерениях и верифицированного при последующем проведении суточного мониторинга артериального давления. Дополнительное обследование включало: клинко-анамнестическое исследование, электрокардиографию (Fukuda Denshi Cardiomax FX-3010), эхокардиографию (Megas, Италия), суточное мониторирование артериального давления (Oxford, Соединенное королевство), микроскопию мочевого осадка, определение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови, ультразвуковое исследование почек и надпочечников, ультразвуковую доплерографию почечных артерий, по показаниям магнитно-резонансную томографию надпочечников и гипофиза. Пациентам, имеющим повышенный уровень артериального давления, в обязательном порядке проводился дифференциально-диагностический поиск для выявления симптоматической артериальной гипертензии, позволяющий исключить патологические изменения со стороны различных органов и систем, которые могут обусловить повышение уровня артериального давления: болезни почек, патологию почечных сосудов, болезни коры и мозгового слоя надпочечников, эндокринные нарушения.

Группу контроля составили 74 подростка в возрасте от 11 до 15 лет, у которых в ходе обследования было исключено наличие артериальной гипертензии и соматических заболеваний.

Клиническое стоматологическое обследование каждого ребенка проводилось по общепринятой методике и включало опрос, внешний осмотр, осмотр полости рта. Стоматологический осмотр проводили с записью зубной формулы и определением индекса интенсивности кариеса (КПУ* + кп, КПУ). Для определения заболеваний тканей пародонта использовали комплексный пародонтальный индекс (КПИ) по общепринятой методике ВОЗ, для этой цели применяли набор обычных стоматологических инструментов. Показатели регистрировали в цифровом выражении. Данный индекс позволяет оценить состояние тканей пародонта по разным показателям: основной фактор риска возникновения патологии — налет, симптомы воспаления и признаки глубокой деструкции.

Для оценки гигиенического состояния полости рта использовался индекс гигиены по Федорову—Володкиной в модификации Пахомова, учитывающий площадь зубного налета на вестибулярной поверхности зубов. Окрашивание проводилось раствором Шиллера—Писарева. Гигиеническое состояние полости рта характеризовали с помощью полученных результатов: 1,1–1,5 — «хорошо»; 1,6–2,0 — «удовлетворительно»; 2,1–2,5 — «неудовлетворительно»; 2,6–3,4 — «плохо»; 3,5–5,0 — «очень плохо».

Результаты и обсуждение

При оценке индекса интенсивности кариеса зубов в группах подростков выявлены следующие показатели: частота встречаемости интактного зубного ряда в контрольной группе составила 21,74%, что значительно превышает показатель у детей с артериальной гипертензией — 13,54 %. По степени активности кариозного процесса показатели распределились следующим образом: 1-я степень активности кариеса чаще встречалась в контрольной группе — в 26,09% случаев, в группе с артериальной гипертензией данный показатель зафиксирован на уровне 23,96%; частота встречаемости 2-й степени активности кариеса в группах практически не различалась и составила 34,37 и 34,78% соответственно; 3-я степень активности кариеса наиболее часто встречалась в группе с артериальной гипертензией (28,13%), в то время как в контрольной группе она была выявлена у 17,39% обследованных.

Гигиеническое состояние полости рта оказывает большое влияние на течение кариозного процесса и является одним из факторов заболеваний пародонта. Уровень гигиены, соответствующий оценке «хорошо», находился в одном диапазоне в обеих группах, то же можно отметить и относительно других оценочных показателей (табл. 1).

* Кариес, пломба, удаление.

Таблица 1. Гигиеническое состояние полости рта у обследованных подростков

Table 1. Hygienic condition of an oral cavity at the examined teenagers

Группа	Индекс гигиены, %			
	«Хорошо»	«Удовлетворительно»	«Неудовлетворительно»	«Плохо»
Основная (n=60)	21,67	41,67	26,66	10,00
Контрольная (n=74)	25,67	50,00	16,22	8,11

Таблица 2. Гигиеническое состояние полости рта у обследованных подростков после проведенных профилактических мероприятий

Table 2. Hygienic condition of an oral cavity at the examined teenagers after the preventive events

Группа	Индекс гигиены, %			
	«Хорошо»	«Удовлетворительно»	«Неудовлетворительно»	«Плохо»
Основная (n=60)	30,00	45,00	21,67	3,33
Контрольная (n=74)	39,19	44,59	13,51	2,71

При комплексном исследовании тканей пародонта частота встречаемости здоровых тканей в контрольной группе была выше — 47,30%. В основной группе выявлены более низкие показатели (25%), что свидетельствует о прогрессировании патологических изменений со стороны тканей пародонта. Риск возникновения заболевания в тканях пародонта в группах обследуемых был на одинаковом уровне (38,33 и 31,08% соответственно). Легкая степень заболевания выявлена также у всех обследованных, но значения преобладали у детей основной группы с артериальной гипертензией (30,00 и 20,27% соответственно). Средняя степень заболевания у детей и подростков с артериальной гипертензией по частоте встречаемости превышала аналогичный показатель в контрольной группе (6,67 и 1,35% соответственно). Тяжелая степень заболевания не была выявлена.

Таким образом, в результате нашего исследования установлено, что у подростков на фоне артериальной гипертензии наблюдается существенное изменение показателей стоматологического здоровья. Нами был разработан комплекс профилактических мероприятий. Перед их назначением всем пациентам была проведена профессиональная гигиена полости рта. Кроме того, подростки были обучены индивидуально стандартному методу чистки зубов. В качестве профилактических препаратов, которые применялись ежедневно в течение 30 дней, были использованы следующие:

- зубная паста R.O.C.S. ENERGY с таурином — двухразовая чистка зубов;
- гель R.O.C.S. Medical Minerals Fruit — одна аппликация в течение 15 мин;

- жевательные таблетки витаминно-минерального комплекса R.O.C.S. Medical со вкусом шоколада — 1 таблетка для насыщения зубов минералами [12–15].

После проведенных профилактических мероприятий и обучения индивидуально стандартному методу чистки зубов мы получили следующие результаты (табл. 2). Изменение гигиенического состояния полости рта было отмечено в обеих группах. Прослеживалась положительная динамика качественных показателей индекса гигиены: снизились значения индекса с оценкой «неудовлетворительно» и «плохо».

Улучшение гигиенического состояния полости рта положительно отразилось на состоянии тканей пародонта, о чем свидетельствуют измененные показатели КПИ. Так, частота встречаемости здоровых тканей в основной и контрольной группах составила 21,67 и 25,67% соответственно, риск возникновения заболевания — 41,67 и 50,00%, легкая степень заболевания была у 26,67 и 14,88%, средняя степень заболевания — у 1,67 и 1,34%.

Таким образом, представленные в настоящей статье результаты свидетельствуют о несомненном влиянии соматического заболевания на стоматологический статус подростков. Период формирования тканей полости рта в подростковом возрасте очень восприимчив к проявлению неблагоприятных факторов. Разработка и применение профилактических мероприятий оказывают положительный результат на дальнейшее созревание тканей зубов и формирование здоровых тканей пародонта.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кисельникова Л.П., Бояркина Е.С., Зуева Т.Е., Мирошкина М.В., Федотов К.И. Динамика поражаемости кариесом временных и постоянных зубов у детей в возрасте 3–13 лет г. Москвы. Стоматология детского возраста и профилактика 2015; (3): 3–7.

- [Kisel'nikova L.P., Bojarkina E.S., Zueva T.E., Miroshkina M.V., Fedotov K.I. Dynamics of caries susceptibility of primary and permanent teeth of children aged 3–13 years in Moscow. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika 2015; (3): 3–7. (in Russ)]

2. Боровский Е.В., Леонтьев В.К., Сунцов В.Г., Максимовская Л.Н. Нарушения процесса минерализации твердых тканей зубов и принципы его регуляции. *Стоматология* 1984; 62(5): 19–22. [Borovskij E.V., Leont'ev V.K., Suncov V.G., Maksimovskaja L.N. Violations of mineralization process of hard tissues of teeth and principles of his regulation. *Stomatologija* 1984; 62(5): 19–22. (in Russ)]
3. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Series-926. 2003; 108–109.
4. Погодина А.В., Долгих В.В., Рычкова Л.В. Эпидемиологические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков. *Кардиология* 2006; (1):111–112. [Pogodina A.V., Dolgih V.V., Rychkova L.V. Epidemiological aspects of arterial hypertension at children and teenagers. *Kardiologija* 2006;1:111–112. (in Russ)]
5. Burgoune R.D., Morgan A. Ca^{2+} and secretory-vesicle dynamics. *Trend Neurosis* 1995;(18): 191–196.
6. Колесникова Л.Р., Власов Б.Я., Натяганова Л.В., Долгих Л.Г. Ассоциация эссенциальной артериальной гипертензии и кариеса у детей: системный ответ фосфорно-кальциевого метаболизма. *Фундаментальные исследования* 2014; 10(4): 675 – 678. [Kolesnikova L.R., Vlasov B.Ja., Natjaganova L.V., Dolgih L.G. Association of essensialny arterial hypertension and caries at children: system answer of phosphorus-calcium metabolism. *Fundamental'nye issledovaniya* 2014; 10(4): 675 – 678. (in Russ)]
7. Акулович А.В., Суетенков Д.Е., Ялышев Р.К., Коновалова А.Ю., Новак М.О. Оценка эффективности использования средств гигиены на основе гидроксиапатита кальция для снижения чувствительности эмали зубов. *Стоматология детского возраста и профилактика* 2015; 4: 41–44. [Akulovich A.V., Suetenkov D.E., Jalyshv R.K., Konovalova A.Yu., Novak M.O. Evaluating the effectiveness of use the hygiene products based on calcium hydroxyapatite to reduce sensitivity of tooth enamel. *Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika* 2015; (4): 41–44. (in Russ)]
8. Finn S.B. Morphology of the primary teeth. *Clinical periodontics*. 4th ed. Philadelphia 1973; 236.
9. Mortimer K.V. The relationship of deciduous enamel structure of dental diseases. *Caries Res* 1970; (4): 214.
10. Ten Cate A.R. Enamel structure. *Oral Histology*. 5th ed. St. Louis: Mosby, 1998; 218.
11. Tinanoff N., Douglass J.M. Clinical decision making for caries management in children. *Pediatric Dent* 2002; 24: 386–392.
12. Афиногенов Г.Е., Афиногенова А.Г., Доровская Е.Н. Влияние ксилита в составе зубных паст на специфическую адгезию некоторых клинических штаммов микроорганизмов полости рта. *Стоматология детского возраста и профилактика* 2008; 2: 73–78. [Afinogenov G.E., Afinogenova A.G., Dorovskaja E.N. The effect of xylitol of toothpastes on some clinical strains of oral microorganisms. *Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika* 2008; (2): 73–78. (in Russ)]
13. Кисельникова Л.П., Кириллова Е.В., Царев В.Н., Артемова В.О. Микробиологический мониторинг состояния биопленки зуба при применении хлоргексидина и ксилита в комплексном лечении кариеса у детей раннего возраста. *Стоматология детского возраста и профилактика* 2009; 2: 74–82. [Kisel'nikova L.P., Kirillova E.V., Carev V.N., Artjomova V.O. Microbiological monitoring of a condition of a dental biofilm at application of chlorhexidine and xylitol in complex treatment of Early Childhood Caries. *Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika* 2009; (2): 74–82. (in Russ)]
14. Федотова М.В., Бывальцева С.Ю., Иншаков Д.В., Купец Т.В. Реминерализация эмали при пятнистой форме местной гипоплазии зубов глицерофосфатом кальция и хлоридом магния. *Стоматология детского возраста и профилактика* 2015; 4: 8–10. Fedotova M.V., Byval'ceva S.Yu., Inshakov D.V., Kupec T.V. Remineralization of enamel under maculosus form of local hypoplasia of teeth by calcium glycerophosphate and magnesium chloride. *Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika* 2015; 4: 8–10. (in Russ)]
15. Peckham S., Awofeso N. Water fluoridation: a critical review of the physiological effects of ingested fluoride as a public health intervention. *Scientific World J* 2014; 293019. DOI: 10.1155/2014/293019.

Поступила 28.02.2017

Received on 2017.02.28

Авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо иной поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

The authors declare no financial or any other support / conflict of interest, which should be reported.



XVIII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ **Мать и Дитя**

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

**27–29
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, 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:
 - › тромбозмимические 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»



**Заявки на доклады в научной программе принимаются
до 1 июля 2017 года**

Контактная информация:

Участие в научной программе
Игорь Иванович Баранов
Тел.: +7 (495) 438-94-92
+7 (495) 438-77-44
E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Регистрация участников
и загрузка тезисов
Мария Сизова
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
Моб.: +7 (929) 646-51-66
E-mail: reg@mediexpo.ru

Менеджер проекта
Ранская Светлана
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 108)
Моб.: +7 (926) 610-23-74
E-mail: svetlana@mediexpo.ru

Бронирование гостиниц,
авиа и ж/д билетов
Ксения Курчатова
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (105)
Моб.: +7 (985) 351-80-36
E-mail: hotel@mediexpo.ru

**Регистрация и подача тезисов осуществляется через
личный кабинет на сайте www.mediexpo.ru**

Обеспеченность витамином D детей разных возрастных групп в зимний период

С.В. Мальцев¹, А.М. Закирова¹, Г.Ш. Мансурова²

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань;

² ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

Vitamin D provision in children of different age groups during the winter season

S.V. Maltsev¹, A.M. Zakirova¹, G.Sh. Mansurova²

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia;

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

Представлены современные данные о биологической роли витамина D в организме человека, путях его метаболизма и возможных нарушениях, приводящих к снижению обеспеченности. Цель исследования: определить обеспеченность витамином D детей г. Казани в зимний период года.

Обследованы 309 детей, в том числе 171 ребенок в возрасте от 1 мес до 3 лет и 138 детей от 6 до 18 лет. Определение 25 (ОН) D в сыворотке крови проводили методом хемилюминесцентного иммуноанализа в ООО «Научный центр ЭФИС» (г. Москва). У детей раннего возраста (до 3 лет) средние значения 25(ОН)D составили $18,2 \pm 1,0$ нг/мл, причем лишь у 14,8% пациентов выявлены нормативные показатели 25(ОН)D (более 30 нг/мл), остальные имели недостаточность или дефицит метаболита витамина D. У 11,2% школьников уровень витамина D в зимнее время соответствовал нормальным значениям, 122 (88,8%) ребенка в зимнее время имели сниженный уровень витамина D, причем у 33 (24%) детей обеспеченность была на уровне дефицита (менее 10 нг/мл). Полученные данные свидетельствуют о необходимости назначения витамина D всем детям в возрасте до 18 лет в зимне-осенний период. Рекомендуется определение исходного уровня метаболита и назначение соответствующей этому уровню дозы витамина D.

Ключевые слова: дети, обеспеченность витамином D, уровень 25(ОН)D, недостаточность, дефицит, инсоляция.

Для цитирования: Мальцев С.В., Закирова А.М., Мансурова Г.Ш. Обеспеченность витамином D детей разных возрастных групп в зимний период. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(2): 99–103. DOI: 10,21508/1027-4065-2017-62-2-99-103

The paper gives an update on the biological role of vitamin D in the human body, its metabolic pathways, and potential abnormalities resulting in reduced provision.

Objective: to determine vitamin D provision in the children of Kazan during the winter season.

Examinations were made in 309 children, including 171 infants aged 1 month to 3 years and 138 children 6 to 18 years of age. Serum 25(ОН)D levels were determined by chemiluminescence immunoassay at the EFIS Research Center (Moscow). In infants under 3 years of age, the mean 25(ОН)D values were $18,2 \pm 1,0$ ng/ml, while only 14,8% of the patients were found to have normal 25(ОН)D values (more than 30 ng/ml) and the rest had vitamin D metabolite insufficiency or deficiency. The winter vitamin D level was consistent with the normal ones in 11,2% of the schoolers, lower in 122 (88,8%) children; the provision of vitamin D was at its deficiency level (less than 10 ng/ml) in 33 (24%) children. The findings suggest that it is necessary to prescribe vitamin D for all children under the age of 18 during winter and autumn. It is best to determine the initial level of the metabolite and to use its dose corresponding to that of vitamin D.

Key words: children, vitamin D provision, 25(ОН)D level, insufficiency, deficiency, insolation.

For citation: Maltsev S.V., Zakirova A.M., Mansurova G.Sh. Vitamin D provision in children of different age groups during the winter season. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(2): 99–103 (in Russ). DOI: 10,21508/1027-4065-2017-62-2-99-103

В настоящее время проведено большое количество исследований по изучению обеспеченности человека витамином D и его биологической роли в организме [1, 2]. Особое внимание

привлечено к эпигенетическим эффектам витамина D и заболеваниям, ассоциированным с его дефицитом. Многочисленные исследования показали, что витамин D обладает важнейшими «неклассическими» функциями в процессах синтеза и деградации белков, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, осуществляет контроль за функциями мышц, регуляцией свертывания крови, роста и созревания клеток, контроль за деятельностью ЦНС, секрецией инсулина, участвует в гаметогенезе и апоптозе, регулирует эмбриогенез [3–5]. Вместе с тем классический эффект витамина D — активация процессов дифференцировки и пролиферации хондроцитов и остеобластов. Активная форма витамина — $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ вместе с тиреокальцитонином и паратгормоном обеспечивают фосфорно-

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Мальцев Станислав Викторович — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета

Закирова Альфия Мидхатовна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Мансурова Гузель Шамильевна — к.м.н., доцент кафедры неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета

420012 Казань, ул. Карла Маркса, д. 74

кальциевый гомеостаз, процессы минерализации и роста костей [6]. Витамин D активно участвует в обеспечении минерального гомеостаза, он необходим для синтеза кальцийсвязывающих белков, ответственных за всасывание ионов Ca^{2+} в кишечнике и реабсорбцию в почках [6]. Остеотропное влияние витамина D особенно значимо для детского возраста, поскольку темпы роста и развития костной системы в этом периоде жизни крайне интенсивны.

Реализация всех эффектов витамина D возможна лишь при его достаточной обеспеченности. Вместе с тем установлена широкая распространенность дефицита витамина D среди детей всех возрастных групп [7]. В этой связи выявление, коррекция и профилактика недостаточной обеспеченности детей и подростков витамином D — одна из актуальных задач здравоохранения [7].

Уже на ранних этапах развития плода внутриутробный дефицит витамина D, связанный с его недостаточностью у беременной, повышает риск задержки формирования структур головного мозга и возникновения врожденной катаракты. Закономерно, что дети, у которых имел место дефицит витамина D внутриутробно, характеризуются низким витаминным статусом уже при рождении. У детей первых лет жизни недостаточность витамина D ассоциирована с высоким риском развития в дальнейшем сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца), сахарного диабета, аутоиммунных заболеваний, ожирения, онкологической патологии, псориаза, атопических заболеваний (астма, аллергический ринит, атопический дерматит), воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит и болезнь Крона) [8, 9].

Особенно низкая обеспеченность установлена у детей, находящихся на грудном вскармливании, так как женское молоко не обеспечивает суточную потребность ребенка в витамине D (1 л грудного молока содержит не более 80–150 МЕ витамина D) [10, 11]. Более того, младенцы составляют группу риска развития дефицита витамина D вследствие высокой потребности в нем, вызванной физиологически высокими темпами роста костей скелета. Дети, родившиеся в осенние месяцы в северных широтах, представляют группу высокого риска развития дефицита витамина D, так как климатические условия не позволяют длительно пребывать вне помещения, что резко ограничивает синтез витамина D в коже в течение зимнего периода. В то же время исследования показали, что развитие гиповитаминоза D возможно и в более южных регионах, поскольку объем УФ-облучения крайне низок в определенные месяцы года. Кроме того, в больших промышленных городах он может снижаться на 50–60% за счет облачности и смога [12, 13]. Допол-

нительными, экранирующими инсоляцию факторами являются меры по защите от воздействия прямых солнечных лучей (солнцезащитные средства, плотно закрывающая одежда, создание тени во время прогулок и т.д.). Таким образом, назначавшиеся ранее детям раннего возраста профилактические дозы витамина D (500 МЕ в сутки) могут быть достаточны для поддержания метаболизма кальция и фосфатов, однако они недостаточны для реализации «неклассических» функций витамина D [13].

Новые знания о биологической роли витамина D способствовали пересмотру ранее существовавшей оценки обеспеченности витамином D и норм среднесуточного потребления у детей не только раннего возраста, но и всех возрастных групп. Показано, что низкий статус витамина D у подростков может быть ассоциирован с повышенным риском развития ожирения, артериальной гипертензии, гипергликемии, метаболического синдрома, низкой физической активностью [14, 15]. С низким статусом витамина D в детском и подростковом возрасте могут быть также связаны развитие и тяжелое течение сахарного диабета, атеросклероза сосудов, ишемической болезни сердца, аутоиммунных заболеваний, когнитивных нарушений (расстройства памяти и внимания), а также частых респираторных заболеваний и др. Имеются данные о том, что вероятность повторных переломов костей во все возрастные периоды связана с низким уровнем витамина D в сыроворотке крови [16, 17].

В периоды активного роста и формирования скелета (ростовые скачки) в связи с высокой потребностью абсорбция кальция из кишечника может возрастать до 80%, тогда как при дефиците активной формы витамина D тонкий кишечник способен абсорбировать не более 10–15% кальция [18]. В этой связи дефицит витамина D в период развития костей приводит к снижению минеральной плотности кости, прекращению роста, остеопорозу, повышая, таким образом, риск возникновения переломов [19]. Следует отметить, что изучение частоты переломов у детей выявило два пика максимума переломов — в возрасте 5–7 и 13–14 лет [19]. Этот феномен объясняется значительным увеличением в указанные периоды длины тела при недостаточном накоплении возрастной костной массы.

Дефицит витамина D у детей и подростков может иметь место и при приеме препарата витамина D в течение длительного времени, если доза витамина ниже рекомендованного уровня, особенно на фоне ограниченной инсоляции, при нарушении образования активной формы витамина D в почках, а также при нарушении всасывания витамина D из желудочно-кишечного тракта [18].

Для оценки баланса витамина D в организме изучается возможность определения содержания различных продуктов его метаболизма [20]. Среди

большого числа метаболитов витамина D наиболее изученными и диагностически значимыми являются 25(OH)D и 1,25(OH)₂D. Из них 25(OH)D, или 25-гидроксиколекальциферол, — основной циркулирующий метаболит витамина D. Общепринятым показателем обеспеченности витамином D на данный момент является уровень 25(OH)D в сыворотке крови.

Пересмотрены и изменены показатели оптимального и недостаточного содержания витамина D в организме человека. Если раньше дефицитом витамина D считали уровень в сыворотке крови менее 8 нг/мл, то на сегодняшний день признано, что лишь при концентрации 30–40 нг/мл обеспечивается выполнение всех разнообразных гормональных регуляторных эффектов витамина D [20]. Большинство российских и европейских экспертов определяют гиповитаминоз D при уровне 25(OH)D менее 10 нг/мл, недостаточность витамина D — при уровне 20 нг/мл, пограничную недостаточность — при уровне 21–29 нг/мл, а оптимальное содержание витамина D — при уровне 30–70 нг/мл [20]. Тяжелый дефицит, близкий к авитаминозу, имеет место, если содержание 25(OH)D в крови менее 5 нг/мл. Показано, что достижение и поддержание целевых значений 25(OH)D в сыворотке крови выше 30 нг/мл позволяет в полной мере реа-

лизироваться «внекостным, неклассическим» эффектам витамина D, тогда как значения 25(OH)D выше 20 нг/мл могут обеспечить лишь профилактику «костных, классических» проявлений дефицита витамина D: «достаточно для кости, но недостаточно для тела» [10, 11]. В этой связи детям с низкой обеспеченностью витамином D и имеющим факторы высокого риска развития дефицита витамина D для поддержания концентрации 25(OH)D на оптимальном уровне рекомендованы более высокие дозы препарата [20].

Цель исследования: оценить обеспеченность витамином D детей г. Казани в зимний период года.

Характеристика детей и методы исследования

Обследовано 300 детей. Из них 171 ребенок был в возрасте от 1 мес до 3 лет (средний возраст 1,51±0,06 года) и 138 детей школьного возраста — от 6 до 18 лет. Определение 25(OH)D в сыворотке крови проводили методом хемилюминесцентного иммуноанализа. За нормативное содержание метаболита в сыворотке принимали значение ≥30 нг/мл, о низкой обеспеченности судили по уровню 20–29 нг/мл, о недостатке витамина D — по уровню 10–20 нг/мл, дефиците — по уровню 5–10 нг/мл, на авитаминоз (тяжелый дефицит) указывало содержание метаболита ниже 5 нг/мл.



АкваДетрим®

ПЕРВЫЙ В РОССИИ ВОДНЫЙ РАСТВОР ВИТАМИНА D₃¹

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



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

1 <http://grls.rosminzdrav.ru>

2 Инструкция по медицинскому применению Аквадетрим®

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

Результаты и обсуждение

Установлено, что витамин D на первом году жизни получал только каждый пятый ребенок в суточной дозе 500 МЕ. При осмотре у 37,3% обследованных детей раннего возраста выявлялись признаки мышечной гипотонии и/или остеомалации, а также остеонидной гиперплазии костной системы (выраженные теменные, реже лобные бугры, уплощение затылка, варусная девиация нижних конечностей, кифосколиотическая деформация позвоночника, задержка развития навыков). При анализе рациона питания установлено, что $63,4 \pm 8,6\%$ детей во втором полугодии жизни не употребляли творог или ели его нерегулярно. Необходимо отметить, что изменения позвоночника, грудной клетки и нижних конечностей отмечались в подавляющем большинстве случаев у детей с недостаточностью и дефицитом метаболитов витамина D.

Исследование содержания метаболита витамина D у детей раннего возраста показало сниженные средние значения — $18,2 \pm 1,01$ нг/мл. Обращало внимание, что 27,04% детей имели дефицит витамина D ($6,49 \pm 0,33$ нг/мл), у 41,32% констатирована недостаточность уровня 25(OH)D ($14,6 \pm 0,34$ нг/мл), низкая обеспеченность ($23,7 \pm 0,5$ нг/мл) отмечена у 16,84% пациентов и лишь у 14,8% детей выявлены нормативные значения 25(OH)D.

При анализе полученных данных установлено, что большинство детей получали витамин D либо в составе препаратов холекальциферола (Аквдетрим, Вигантол) в суточной дозе 500 МЕ, либо при вскармливании адаптированными молочными смесями. Пятая часть детей находилась на исключительно грудном вскармливании без дополнительного назначения витамина D. Треть детей ($32,62 \pm 4,1\%$), находившихся на грудном вскармливании, получали дополнительно

холекальциферол, однако в большинстве случаев профилактики оказалась неудовлетворительной (позднее начало, нерегулярный прием препаратов). Таким образом, низкая обеспеченность витамином D, несмотря на прием его препарата в суточной дозе 500 МЕ у детей, находящихся на естественном вскармливании, а также прием адаптированных молочных смесей, содержащих малые дозы витамина D, диктуют необходимость проведения корректной специфической профилактики низкой обеспеченности витамином D.

Исследование уровня 25(OH)D у детей школьного возраста показало, что подавляющее большинство детей — 122 (88,8%) в возрасте от 6 до 18 лет в зимнее время имели сниженный уровень витамина D, причем у 33 (24%) детей обеспеченность соответствовала дефициту и только у 16 (11,2%) уровень витамина D в зимнее время соответствовал норме. Лишь 12% школьников получали ежедневно поливитаминные препараты, содержащие от 200 до 500 МЕ, короткими курсами и нерегулярно.

Таким образом, изучение обеспеченности витамином D детей раннего возраста и школьников в зимнее время года в условиях г. Казани (средняя полоса России) показало снижение его уровня в крови у 85–88% детей. В процессе активного роста ребенка, когда увеличиваются потребности в кальции и витамине D, а также при наличии фоновых патологических состояний, по-видимому, происходит ускорение метаболизма холекальциферола, приводящее к достаточно быстрому истощению запасов витамина и формированию гиповитаминоза. Очевидно, что проблема гиповитаминоза D у детей раннего возраста и у школьников обусловлена неадекватно проводимой пре- и постнатальной профилактикой, недостаточным охватом детей профилактическими мероприятиями, а также малой дозой препарата витамина D.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353–373.
- Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D. *Педиатрия* 2011; 90(6): 113–119. [Spirichev V.B. On the biological effects of vitamin D. *Pediatrija* 2011; 90(6): 113–119. (in Russ)]
- Wacker M., Holick M.F. Vitamin D-effects on skeletal and extra skeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013; 5(1): 111–148. DOI: 10.3390/nu5010111.
- Baeke F., Takiishi T., Korf H., Gysemans C., 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.
- Gupta V. Vitamin D: Extra-skeletal effects. *J Med Nutr Nutraceut* 2012; 1: 17–26.
- Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций. *Практическая медицина* 2014; 9(85): 12–19. [Malcev S.V., Mansurova G.Sh. The metabolism of vitamin D and the realization of its main functions. *Prakticheskaja medicina* 2014; 9(85): 12–19. (in Russ)]
- Захарова И.Н. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия* 2015; 1: 62–70. [Zaharova I.N. Results of a multicenter study «RODNICHOK» in the study of vitamin D deficiency in young children in Russia. *Pediatrija* 2015; 1: 62–70. (in Russ)]
- Bosworth C.R., Levin G., Robinson-Cohen C., Hoofnagle A.N., Ruzinski J., Young B. et al. The serum 24, 25- dihydroxyvitamin D concentration, a marker of vitamin D catabolism, is reduced in chronic kidney disease. *Kid Int* 2012; 82: 693–700. DOI: 10.1038/ki.2012.193.
- Schwalfenberg G.K. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55(1): 96–108. DOI: 10.1002/mnfr.201000174.
- Carter G.D., Phinney K.W. Assessing Vitamin D Status: Time for a Rethink? *Clinical Chemistry* 2014; 60(6): 809–811. DOI: 10.1373/clinchem.2013.219386
- Захарова И.Н., Громова О.А. Что нужно знать педиатру о витамине D: Новые данные о диагностике и коррекции его недостаточности в организме. *Педиатрия* 2015;

- 94(6): 1–7. [Zaharova I.N., Gromova O.A. What you need to know the pediatrician about vitamin D: New data on the diagnosis and correction of its deficiency in the body. *Pediatrja* 2015; 94(6): 1–7. (in Russ)]
12. Chen T.C., Chimech F., Lu Z., Mathieu J., Holick M.F. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460(2): 213–217.
13. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования «РОДНИЧОК» (2013–2014 гг.). *Вопросы современной педиатрии* 2014; 13(6): 30–34. [Zaharova I.N., Malcev S.V., Borovik T.E., Jacyk G.V., Maljavskaja S.I., Vahlova I.V., Shumatova T.A., Romancova E.B., Romanjuk F.P., Klimov L.Ja., Pirozhkova N.I., Kolesnikova S.M., Kur'janinova V.A., Vasil'eva S.V., Mozzhuhina M.V., Evseeva E.A. Lack of vitamin D in young children in Russia: results of a multicenter cohort study «RODNICHOK» (2013–2014). *Current pediatrics* 2014; 13(6): 30–34. (in Russ)]
14. Reis J.P., von Mühlen D., Miller E.R., Michos E.D., Appel L.J. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics* 2009; 124: 371–379. DOI: 10.1542/peds.2009–0213.
15. Saintonge S., Bang H., Gerber L.M. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics* 2009; 123: 797–803. DOI: 10.1542/peds.2008–1195.
16. Sonnevile K.R., Gordon C.M., Kocher M.S., Pierce L.M., Ramappa A., Field A.E. Vitamin D, calcium, and dairy intakes and stress fractures among female adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 595–600. DOI: 10.1001/archpediatrics.2012.5.
17. Johnsen M.S., Grimnes G., Figenschau Y., Tørrisen P.A., Almas B., Jorde R. Serum free and bio-available 25- hydroxyvitamin D correlate better with bone density than serum total 25-hydroxyvitamin D. *Scand J Clin Lab Invest* 2014; 74: 177–183. DOI: 10.3109/00365513.2013.869701.
18. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М 2015; 112. [The national program «Vitamin D deficiency in children and adolescents in the Russian Federation: modern approaches to correction. Moscow, 2015; 112. (in Russ)]
19. Шилин Д.Е. Эпидемиология переломов в детском возрасте: обоснование фармакологической коррекции дефицита кальция и витамина D. *Педиатрия* 2007; 86(3): 70–79. [Shilin D.E. Epidemiology of fractures in children: rationale for pharmacological correction of deficiency of calcium and vitamin D. *Pediatrja* 2007; 86(3): 70–79. (in Russ)]
20. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н. О дозировании витамина D у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии* 2015; 1 (14): 38–47. [Gromova O.A., Torshin I. Yu., Zaharova I. N. About vitamin D dosing in children and adolescents. *Current pediatrics* 2015; 1(14): 38–47. (in Russ)]

Поступила 13.02.17

Received on 2017.02.13

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которых необходимо сообщить.

The authors of this article confirmed the absence of conflict of interests, financial or any other support, which should be reported.

Клинический случай корригированной транспозиции магистральных сосудов

Т.Б. Касохов^{1,2}, С.В. Туриева¹, Ф.С. Дзевисова¹, А.М. Бигаева³, Л.С. Туаева³¹ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», Владикавказ;²Институт биомедицинских исследований владикавказского научного центра РАН, Владикавказ;³ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава РСО–Алания, Владикавказ, Россия

A clinical case of corrected transposition of the great vessels

T.B. Kasokhov^{1,2}, S.V. Turieva¹, F.S. Dzebisova¹, A.M. Bigaeva³, L.S. Tuaeva³¹North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia;²Institute of Biomedical Research, Vladikavkaz Research Center, Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Russia;³Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Russia

Корригированная транспозиция магистральных сосудов — врожденный порок сердца, редко встречающийся во врачебной практике. Сложность диагностики данной патологии сердечно-сосудистой системы обусловлена отсутствием гемодинамических нарушений и клинических проявлений в течение длительного времени. В статье представлен клинический случай сложного порока сердца, протекавшего практически бессимптомно. Решающую роль играла эхокардиография, позволившая своевременно поставить диагноз и проводить адекватное лечение.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, корригированная транспозиция магистральных сосудов, клиническая картина, гемодинамические нарушения, эхокардиография.

Для цитирования: Касохов Т.Б., Туриева С.В., Дзевисова Ф.С., Бигаева А.М., Туаева Л.С. Клинический случай корригированной транспозиции магистральных сосудов. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(2): 104–106. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–2–104–106

Corrected transposition of the great arteries is a congenital heart defect that is rarely encountered in medical practice. The problem of diagnosing this abnormality of the cardiovascular system is due to the absence of hemodynamic disorders and clinical manifestations for a long time. The paper describes a clinical case of a complex heart defect occurring virtually asymptotically. Echocardiography that allows timely diagnosis and adequate treatment plays a crucial role.

Key words: children, congenital heart diseases, corrected transposition of the great vessels, clinical presentation, hemodynamic disorders, echocardiography.

For citation: Kasokhov T.B., Turieva S.V., Dzebisova F.S., Bigaeva A.M., Tuaeva L.S. A clinical case of corrected transposition of the great vessels. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(2): 104–106 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–2–104–106

Транспозиция магистральных сосудов — один из видов врожденных пороков развития сердца, при котором магистральные сосуды (аорта и легочная артерия) отходят от сердца в неправильном порядке (рис. 1). Различают нескольких типов этого порока сердца: простую транспозицию магистральных сосудов; транспозицию, сочетающуюся с дефектами перегородок сердца; корригированную. К критическим порокам, требующим лечения в первые дни жизни, относится простая транспозиция магистральных сосудов.

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Касохов Тимофей Борисович — д.м.н., проф., засл. врач РСО–Алания, засл. деятель науки и образования, зав. кафедрой детских болезней №3 Северо-Осетинской государственной медицинской академии, зав. отделом лаборатории детской патологии Института биомедицинских исследований владикавказского научного центра РАН.

Туриева Светлана Владиславовна — к.м.н., ассистент кафедры детских болезней №3 Северо-Осетинской государственной медицинской академии

Дзевисова Фатима Сослановна — к.м.н., ассистент кафедры детских болезней №1 Северо-Осетинской государственной медицинской академии

362019 РСО–Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, д.40

Бигаева Алла Майлутовна — зав. отделением функциональной диагностики РДКБ

Туаева Лаура Сардионовна — врач-кардиолог кардиологического отделения РДКБ

362003 РСО–Алания, Владикавказ, ул. Барбашова, д. 33

Корригированная транспозиция магистральных сосудов представляет собой врожденный порок сердца, который характеризуется предсердно-желудочковой и желудочково-артериальной дискордантностью. При этом кровоток имеет физиологическое направление, т.е. в легкие поступает венозная кровь, а в большой круг кровообращения — артериальная. По мнению Р. Stanger (1968) [1], это один из вариантов нормального сердца.

Первое описание порока принадлежит С. von Rokitansky (1875).

Частота

Корригированная транспозиция магистральных сосудов относится к редким врожденным порокам сердца, составляет примерно 0,4–1,2% всех врожденных заболеваний сердца. Поскольку у пациентов отсутствуют жалобы и симптомы заболевания, то, вероятно, эта аномалия встречается чаще, чем об этом сообщается, так как во многих случаях порок остается недиагностированным. Хирургическое лечение пороков, сопутствующих корригированной транспозиции магистральных сосудов, начато в 1956 г. W. Walker, который первым успешно закрыл дефект межжелудочковой перегородки.

В нашей стране первая подобная операция выполнена В.И. Бураковским в 1963 г.

Классификация

С клинко-анатомической точки зрения целесообразно следующее распределение больных с корригированной транспозицией магистральных сосудов: а) с нормальным положением сердца; б) с правосформированным праворасположенным сердцем; в) с левосформированным праворасположенным сердцем; г) с левосформированным леворасположенным сердцем.

Для корригированной транспозиции магистральных сосудов характерно anomальное развитие проводящей системы сердца, обеспечивающей возникновение в этом органе электрических импульсов, благодаря которым происходит сокращение сердечной мышцы. Кровообращение при корригированной транспозиции магистральных сосудов без сопутствующих врожденных пороков сердца не имеет никаких особенностей, кроме возникающей с возрастом недостаточности артериального левостороннего (трехстворчатого) клапана, который не приспособлен к функционированию в условиях высокого давления. Большое значение имеет функциональное состояние миокарда правого (расположенного с левой стороны) желудочка, поскольку он нагнетает кровь в большой круг кровообращения.

Без сопутствующих других врожденных пороков сердца жалобы у детей отсутствуют и течение заболевания благоприятное. При других пороках все возникающие проявления определяются их характером и мало отличаются от таковых при этих пороках с нормальным положением желудочков и сосудов.

Клинический случай

Ребенок А., 3 лет 4 мес поступил в кардиологическое отделение РДКБ Минздрава РСО—Алания с жалобами, со слов матери, на тахикардию при физических нагрузках. Из анамнеза: ребенок от третьей беременности, протекавшей на фоне анемии, роды в срок. Масса тела при рождении 3960 г. Корригированная транспозиция магистральных сосудов впервые выявлена в возрасте 7 мес жизни, когда ребенок находился на стационарном лечении в ДГКБ №1 г. Санкт-Петербурга по поводу рецидивирующего obstructивного бронхита.

Данные объективного обследования: больной среднего уровня физического развития, правильного телосложения, умеренного питания. Кожные покровы бледно-розовой окраски, чистые, отмечается периоральный цианоз. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Аускультативно над легкими пуэрильное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца средней громкости, систолический шум над всей сердечной областью. Частота сердечных сокращений 96 удара в минуту, ритм не нарушен. Артериальное давление 95/55 мм рт. ст.

Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 1,0 см. Селезенка не пальпируется. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Стул, диурез без особенностей. Клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови без отклонений от нормы. На ЭКГ — синусовый ритм, 92 удара в минуту, горизонтальное положение электрической оси сердца.

При эхокардиографическом исследовании (рис. 2) — левый желудочек расположен справа. От праворасположенного анатомически левого желудочка отходит аорта. Конечный диастолический размер левого желудочка 30 мм. Глобальная сократимость левого желудочка по «Симпсону» — фракция выброса 70%. Отмечается небольшое сужение выходного отдела левого желудочка с градиентом давления 22 мм рт. ст и клапанный стеноз аорты с градиентом давления 26 мм рт. ст. Аортальная недостаточность

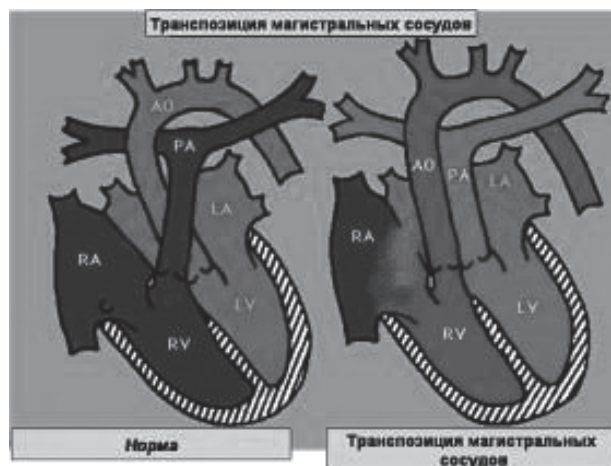


Рис. 1. Схематическое сравнительное соотношение магистральных сосудов в норме и при транспозиции магистральных сосудов.

Fig. 1 Schematic depiction of the comparative ratio of trunk vessels in normal and TMS



Рис. 2. Эхокардиограмма ребенка с транспозицией магистральных сосудов [Собственные данные].

Fig. 2. Child echocardiogram with transposition of the great vessels [Own data].

I-й степени. Аорта и легочная артерия идут почти параллельно бок о бок. Правый желудочек и трикуспидальный клапан расположены слева. Полость правого желудочка расширена до 35,6 мм. Стенка гипертрофирована до 6–7,5 мм. Отмечается трикуспидальная регургитация 1,5 степени. Градиент регургитации 60 мм рт. ст., градиент давления на легочной артерии 12 мм рт. ст., скорость кровотока 1,7 м/с. Правое предсердие, расположенное справа, сообщается с левым желудочком. Левое предсердие, расположенное слева, сообщается с правым желудочком. Заключение: декстрокардия; корригированная транспозиция магистральных сосудов; дискордантность предсердий к желудочкам; дилатация левого предсердия с гипертрофией стенок и легочной гипертензией 60–70 мм рт. ст.; нижний дефект межпредсердной перегородки 4–4,5 мм.

Холтеровское мониторирование проводилось в стационарных условиях. За время мониторирования (23:19:04) регистрировался синусовый ритм (100%) со средней частотой сердечных сокращений (ЧСС) 99 в минуту, максимальной ЧСС 176 в минуту, минимальной — 76 в минуту. Эпизодов патологического учащения ЧСС не зарегистрировано. Желудочковой эктопической активности не выявлено. Зарегистрированы три наджелудочковые экстрасистолы. Нарушений проводимости нет. Пауз более 1,5 с не зарегистрировано. ST–T без диагностически значимой динамики.

На рентгенограмме грудной клетки (рис. 3) срединная тень развернута вправо, границы расширены. Пробы с физической нагрузкой в силу возраста не проведены.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Stanger P., Benassi R.C., Korns M.E., Jue K.L., Edwards J.E. Diagrammatic portrayal of variations in cardiac structure. Reference to transposition, dextrocardia and the concept of four normal hearts. *Circulation* 1968; 37(6 Suppl): IV1-6. PMID: 4873462.
2. Митина И.Н., Бондарев Ю.И. Неинвазивная ультразвуковая диагностика врожденных пороков сердца. М: Издательский дом Видар, 2004; 294. [Mitina I.N., Bondarev Yu.I. Noninvasive ultrasound diagnosis of congenital heart disease. Moscow: Vidar Publishing House, 2004; 294. (in Russ)]
3. Чазов Е.А. Руководство по кардиологии. М: Медицина 1982; 624 [Chazov E.A. Manual of Cardiology. Moscow: Meditsina 1982; 624. (in Russ)]
4. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. Москва: Медицина 1993; 344. [Shiller N., Osipov M.A. Clinical Echocardiography. Moscow: Meditsina 1993; 344. (in Russ)]
5. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. Пер. с англ. Под ред. В.В. Митькова. М: Видар 1999; 512. [Feigenbaum H.

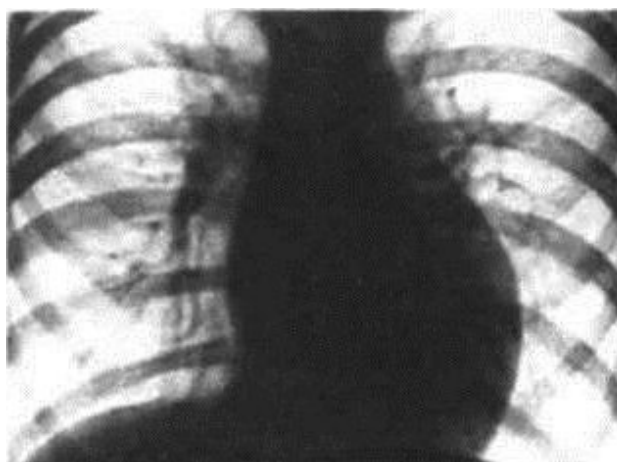


Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка с транспозицией магистральных сосудов [Собственные данные].

Fig. 3. Radiographs of the chest baby cells with transposition of the great vessels [Own data].

Прогноз для жизни данного пациента благоприятный, показано динамическое наблюдение, включая электро- и эхо-кардиографию, с оценкой гемодинамических параметров, консультация кардиохирурга для определения дальнейшей тактики ведения.

Заключение

Таким образом, эхокардиографическое исследование является решающим в своевременном выявлении трудно диагностируемых пороков сердца с минимальной клинической симптоматикой.

Поступила 19.12.17

Received on 2017.12.19

Авторы подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо поддержки / конфликта интересов о которых необходимо сообщить.

The authors declare no financial or any other support / conflict of interest, which should be reported.

А.В. Мазурин — основоположник формирования и развития современной детской гастроэнтерологии в нашей стране

А.М. Запруднов, К.И. Григорьев

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

A.V. Mazurin is the founder of the establishment and development of modern pediatric gastroenterology in our country

A.M. Zaprudnov, K.I. Grigoryev

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

Обсуждается вклад школы проф. А.В. Мазурина в развитие проблем современной детской гастроэнтерологии. Рассматриваются истоки формирования детской гастроэнтерологии как одного из актуальных направлений педиатрии. Развитию этого направления способствовали достижения в параклинических, прежде всего интраскопических методах исследования. Применение их у детей, в том числе младшего возраста, обусловило совершенствование ранней диагностики заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечника, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы. Благодаря работам отечественных педиатров значительно улучшилось лечение заболеваний органов пищеварения в детском возрасте. На базе впервые созданного в стране в начале 70-х годов XX века детского гастроэнтерологического отделения в Измайловской детской больнице г. Москвы, был организован широкий спектр работ по всем направлениям детской гастроэнтерологии, послуживший основой формирования нового научного направления в стране.

Ключевые слова: педиатрия, детская гастроэнтерология, история медицины, фармакотерапия.

Для цитирования: Запруднов А.М., Григорьев К.И. А.В. Мазурин — основоположник формирования и развития современной детской гастроэнтерологии в нашей стране. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(2): 107–112. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-107-112

The paper discusses the role of the school Professor A. V. Mazurin's to the development of contemporary problems of pediatric gastroenterology. It considers the origins of pediatric gastroenterology as one of the relevant areas in pediatrics. The development of this area is favored by laboratory, morphological, and instrumental studies. Their use in children, including young ones, has improved the early diagnosis of diseases of the esophagus, stomach, duodenum, intestine, pancreas, and hepatobiliary system. The works of Russian pediatricians have improved significantly the treatment of diseases of the digestive organs in childhood.

Key words: children, pediatric gastroenterology, history of medicine, farmakoterapiya, diagnosis of digestive diseases.

For citation: Zaprudnov A.M., Grigoryev K.I. A.V. Mazurin is the founder of the establishment and development of modern pediatric gastroenterology in our country. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(2): 107–112 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-107-112

Педиатрия — учение о детских болезнях — сформировалась в XIX веке как самостоятельная медицинская дисциплина. По мере ее становления стали обособляться и развиваться отдельные специальности, что способствовало совершенствованию научно-практических знаний и лечебно-практических мероприятий при лечении многих болезней детского возраста.

Формирование детской гастроэнтерологии произошло позднее, чем других специальностей: пульмонологии, кардиологии, нефрологии, неврологии и др. Интенсивное, как и экстенсивное развитие этого актуального направления в современной педиатрии относится к началу 70-х годов XX века. Этому способствовало внедрение в клиническую практику новых методов исследования, явившихся результатом науч-

но-технических достижений: биохимических, иммунологических, генетических, функциональных, инструментальных и др. Особое значение имели методы медицинской интраскопии: эндоскопия, ультрасонография, компьютерная томография, магнитно-ядерный резонанс, сцинтиграфия, ангиография и др. В их создание с последующим внедрением в клиническую практику были заложены идеи Н.И. Пирогова.

Впервые в нашей стране в 1972 г. на базе 3-й детской (Измайловской) больницы г. Москвы (затем Измайловская детская клиническая больница) было открыто гастроэнтерологическое отделение на 66 коек. Инициатором и научным руководителем формирования и развития нового, не имевшего аналогов в педиатрии направления, явился заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова (затем Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова) проф. А.В. Мазурин — ученик и последователь одного из корифеев отечественной педиатрии проф. В.А. Власова (рис.).

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Запруднов Анатолий Михайлович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова Григорьев Константин Иванович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1



Фото. Проф. А.В.Мазурин (1923–2001) — основоположник современной детской гастроэнтерологии.

Photo. Prof. A. V. Mazurin (1923–2001) — the founder of modern pediatric gastroenterology.

Открытию специализированного гастроэнтерологического отделения предшествовали бурные дискуссии на съездах и конференциях детских врачей о необходимости улучшения диагностики и совершенствования лечебно-профилактических мероприятий заболеваний органов пищеварения в детском возрасте. Инициатором этих дискуссий был проф. А.В. Мазурин. К этому времени наметилось четкое снижение инфекционных заболеваний пищеварительного тракта у детей, все чаще стали распознаваться болезни пищевода (эзофагит), желудка и двенадцатиперстной кишки (язвенная болезнь, гастрит), кишечника (синдром мальабсорбции, полипоз), поджелудочной железы (острый и хронический панкреатит), гепатобилиарной системы (хронический гепатит, аномалии билиарного тракта) неинфекционной этиологии. Необходимость в изучении этиологии, патогенеза, особенностей клинической картины, диагностики, лечения и профилактики болезней органов пищеварения в возрастном аспекте у детей не вызывала сомнений. Примечательно, что абдоминальная боль (в широком понимании «абдоминальный синдром») являлась одной из наиболее частых жалоб детей и их родителей. Установление причин острых и хронических болей в животе не всегда было возможным в амбулаторно-поликлинических условиях. Требовалось более целенаправленное обследование детей в стационаре.

Исключительное диагностическое значение имели новые методы исследования, среди которых

приоритетными оказались методы медицинской интраскопии. Без преувеличения едва ли не «революционную» роль сыграла эзофагогастродуоденоскопия, планомерное использование которой в стенах 3-й ДКБ началось с 1973–1974 гг. Именно при проведении этого исследования вначале в стационарных, а затем амбулаторных условиях удалось установить высокую частоту распространенности морфофункциональных изменений гастродуоденальной зоны пищеварительного тракта в детском возрасте. Они составляли более 70% среди неинфекционных заболеваний органов пищеварения у детей, что потребовало переосмысления структуры болезней органов пищеварения у детей. До этого считалось, что основными нозологическими формами были болезни желчевыводящих путей [1].

Использование эзофагогастродуоденоскопии вначале у детей школьного, затем дошкольного возраста дало возможность диагностировать катаральные, эрозивные, субатрофические изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Патогистологические исследования биоптатов слизистой оболочки, полученных при эзофагогастродуоденоскопии, позволили определить характер и степень выраженности морфологических изменений гастродуоденальной зоны пищеварительного тракта. В номенклатуре гастроэнтерологических заболеваний появились гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь. Язвенная болезнь до эндоскопической эры считалась у детей редким (орфанным по настоящему воззрению) заболеванием.

Учитывая пропедевтическую специфику кафедры, сотрудники во главе с А.В. Мазуриным приступили к глубокому и всестороннему изучению особенностей детской гастроэнтерологии, многие актуальные аспекты которой нашли отражение в многочисленных кандидатских и докторских диссертационных работах* (В.А. Мирошник, 1975*, 1992**, Л.Н. Цветкова, 1976*, Г.Б. Гершман, 1980*, С.С. Галаева, 1980*, Б.В. Большаков, 1984*, А.М. Запруднов, 1986**, Л.Н. Галушкина, 1986*, Г.С. Шаисламова, 1988*, П.Л. Щербаков, 1991*, 1997**, Р.Г. Васадзе, 1991**, А.Б. Рамазанова, 1994*, Е.И. Жданова, 1995*, И.Г. Михеева, 1998**) [2].

Важным итогом такой работы была подготовка и издание руководства для врачей по болезням органов пищеварения у детей [3]. На основании глубокого анализа полученных данных были сформированы критерии диагностики и первые стандарты лечения гастроэнтерологических заболеваний у детей, определены перспективы дальнейшего изучения проблем детской гастроэнтерологии. Посушеству, в течение 15 лет эта книга для врачей-педиатров и детских гастроэнтерологов была единственным полноценным справочным пособием по данному направлению. Практически одновременно с руководством был издан учебник по пропедевтике детских болезней для студентов высшей медицинской школы, в котором авторы наконец-таки отошли от принятого до этого принципа изложения проблем расстройств пищеварения у детей как различных вариантов диспепсии или ангиохолестита [4].

Клинические симптомы у детей не укладываются в пропедевтические каноны и в значительной степени отличаются от клинических проявлений у взрослых. В частности, боли в животе у детей носят более универсальный характер. Обычно невозможно определить так называемые точечные/локальные болевые симптомы; в меньшей мере трудна клиническая интерпретация желудочной (рвота, отрыжка, тошнота, изжога) и кишечной (диарея, запор, метеоризм) диспепсии. При непосредственном обследовании больного ребенка приходится применять широкий диапазон диагностических приемов. Именно сопоставления клинических проявлений заболеваний в сочетании с результатами новых диагностических подходов, в первую очередь методов медицинской интроскопии, логично обусловили развитие гастроэнтерологии как оригинальной дисциплины в педиатрии. Все это нашло свое отражение на страницах учебника, первое издание которого вышло в 1985 г., последнее, третье — уже после ухода Андрея Владимировича из жизни.

Большое значение А.В. Мазурин придавал изучению и разработке организационных мероприятий

по оказанию специализированной помощи детям с гастродуоденальными заболеваниями — кандидатские диссертации Ю.Е. Лапина (1978), В.Б. Шифрина (1981). В течение всего времени, пока А.В. Мазурин возглавлял кафедру пропедевтики детских болезней, он являлся консультантом 4-го Главного управления Минздрава СССР по педиатрии, возглавлял учебную методическую комиссию Главного управления высших учебных заведений Минздрава РСФСР, что явилось основой подготовки многочисленных методических рекомендаций и указаний по различным направлениям детской гастроэнтерологии, позволило вести целенаправленную подготовку врачей-педиатров и детских гастроэнтерологов [5–7 и др.].

Научно-практическое значение имели исследования, посвященные морфофункциональным изменениям верхних отделов пищеварительного тракта при болезнях других органов и систем — органов дыхания, мочевыводящих путей, аллергических, хирургических и др., что нашло отражение в кандидатских диссертациях И.Р. Точиной (1978), Г.Г. Куттыкужановой (1980), Л.С. Дарьиной (1982), О. Чимэдзэгэнгийн (1990), О.Б. Лыковой (1990), Е.Ю. Дьяконовой (2001).

Перестав считаться редким заболеванием, язвенная болезнь в детском возрасте привлекла особое внимание в силу недостаточной информированности относительно эпидемиологии, особенностей клинических проявлений, ранней диагностики, лечения и профилактики. На эту тему были защищены докторские (Г.К. Гуляев, 1983; Л.Н. Цветкова, 1993) и кандидатские (И.В. Прокопова, 1975; Ц.Б. Минковская, 1984; М. Шакаров, 1989; А.А. Ильина, 1991; И.В. Трифонова, 1999) диссертации. Было развернуто детальное изучение роли хеликобактерной инфекции (кандидатские диссертации К.П. Синчихина, 1999; Е.Г. Пиняевой, 1999; С.Г. Семина, 2000), синдрома неязвенной диспепсии (кандидатская диссертация А.А. Черновой, 1998) в развитии гастродуоденальной патологии у детей. Полипы желудка стали рассматриваться как самостоятельное заболевание (кандидатские диссертации Т.Т. Бараевой, 1993; А.Ф. Федоровского, 1995).

Изучение особенностей язвенной болезни в детском возрасте имело важное медико-социальное значение. Возникнув в школьном, нередко в дошкольном возрасте, язвенная болезнь может приобретать прогрессирующее течение, осложняться, приводить к ранней инвалидизации. Изменяется качество жизни детей, их родителей, требуются расходы на рациональное лечение. В конце 80-х годов прошлого века впервые в мире у детей было проведено исследование эффективности ранитидина (зантак) с учетом эндоскопических критериев.

Схожесть клинико-параклинических параметров желудка, двенадцатиперстной кишки, желчевыво-

* Диссертация на соискание ученой степени * кандидата медицинских наук; ** доктора медицинских наук.

дящих путей обусловила поиск критериев диагностики билиарных и гастродуоденальных заболеваний [8]. Решающее диагностическое значение в отношении болезней желудка и двенадцатиперстной кишки имела эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией и последующим патоморфологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки. Подтверждением поражения билиарного тракта служили такие методы, как ультрасонография, компьютерная томография, магнитно-ядерный резонанс, ретроградная холцистопанкреатография и др.

Значительно расширились и были внедрены в практику современные лабораторные методы исследования, что существенным образом дало возможность оценивать функциональное состояние не только гепатобилиарной системы в целом, но и билиарного тракта в отдельности. Этому вопросу были посвящены докторские (Э.И. Дружинина, 1980; В.П. Булатов, 1986) и кандидатские (В.Н. Стулова, 1975; Н.И. Шинкоренко, 1978; В.Г. Попов, 1984; И.Е. Родионова, 2001) диссертации. Выполненные под руководством А.В. Мазурина работы явились своего рода основой углубленного и целенаправленного исследования, итогом которого стали «новые» болезни: холелитиаз, аномалии билиарного тракта, отключенный желчный пузырь.

Наличие у новорожденных и детей раннего возраста (до 3 лет) синдрома срыгивания, у некоторых — привычной рвоты обусловило применение эзофагогастродуоденоскопии для установления причин и выбора рациональной терапии с акцентом на диетотерапию и фармакотерапию (кандидатские диссертации Д.К. Волосникова, 1985; А.В. Свирского, 1991). Большое научно-практическое значение имело установление характера и степени выраженности морфофункциональных изменений пищевода. Гастроэзофагеальному рефлюксу стала отводиться важная роль как в пищеводных (эзофагит, стриктура пищевода), так и во внепищеводных (хронический кашель, бронхит, ЛОР-заболевания и др.) проявлениях; как артефакт стал диагностироваться пищевод Барретта (докторская диссертация В.А. Филина, 1989; кандидатские диссертации В.С. Салмовой, 1983; П.М. Цветкова, 2001). Помимо кислотного рефлюксанта, в происхождении гастроэзофагеального рефлюкса стали придавать значение воздействию лекарственных средств, других химических агентов, недифференцированной дисплазии соединительной ткани, избыточной массе тела.

Верхние отделы пищеварительного тракта изучались не только у новорожденных и детей раннего возраста. Другим возрастным направлением в детской гастроэнтерологии было выяснение сущности поражений органов пищеварения у подростков и разработка соответствующих лечебно-профилактических мероприятий (докторская диссертация

А.Г. Солодник, 1998). Было отмечено весьма серьезное влияние у подростков психологических факторов и особенностей личностного реагирования в формировании заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта (кандидатская диссертация А.Б. Моисеева, 2001).

Одним из самых трудных разделов гастроэнтерологии является панкреатология. До настоящего времени отсутствуют единые общепринятые критерии поражения поджелудочной железы не только у детей, но и у взрослых. Это порождает терминологическое разнообразие: диспанкреатизм, реактивный панкреатит, хронический панкреатит [9]. Диагностическим шагом вперед явилось использование в педиатрической практике методов медицинской интроскопии. Были намечены перспективные методы диагностики, лечения и профилактики поражения поджелудочной железы у детей (кандидатские диссертации Н.Б. Бабошиной, 1981; Р.А. Файзуллиной, 1991; А.Л. Соловьевой, 1991; Е.В. Анциферовой, 1996).

Научно-практический интерес к неспецифическим воспалительным заболеваниям кишечника у детей разного возраста был не случаен, учитывая исключительную роль кишечника в процессах пищеварения, а также в различных метаболических процессах организма ребенка. Указанные заболевания (язвенный колит, болезнь Крона) в последние годы стали выявляться чаще, чему способствовали современные методы диагностики: лабораторные, инструментальные (прежде всего колоноскопия), иммуноморфологические и др. Результаты представлены в докторских (А.Б. Сафонов, 1991; Л.А. Дулькин, 1992) и кандидатских (О.И. Супрун, 1985; П.А. Татаринов, 1989; Я.В. Пельцвегер, 1991; Э.И. Алиева, 1999) диссертациях. Возможность прицельной биопсии измененной слизистой оболочки кишечника с последующим морфологическим исследованием — основа диагностики воспалительных заболеваний кишечника на ранних этапах с назначением терапии первой линии, что резко сужает показания к хирургическим вмешательствам.

При решении различных проблем детской гастроэнтерологии всплыли весьма интересные темы, потребовавшие внимания исследователей и врачей. В частности, речь идет о влиянии на течение хронических заболеваний органов пищеварения факторов климатической и экологической среды, что отражено в докторских (К.Кожоназаров, 1990; Л.А. Решетник, 2000) и кандидатских (К.И. Григорьев, 1979; М.М. Мирмунинов, 1993; Н.А. Ивлева, 1994) диссертациях. Реальная проблема гиподиагностики поражений желудочно-кишечного тракта у детей требует своевременного обследования, а знание факторов риска позволяет вовремя прогнозировать риск развития гастроинтестинальной патологии, проводить

эффективную терапию. Учету метеотропных факторов была посвящена отдельная монография [10].

В рамках изучения вопросов восстановительного лечения (реабилитация по настоящему воззрению) детей с заболеваниями органов пищеварения была создана эффективная схема организации лечебно-профилактической работы: стационар/поликлиника — восстановительный центр — санаторий (докторская диссертация К.И. Григорьева, 1990; кандидатская диссертация Т.Д. Мартяновой, 1991). Это научно-практическое направление в здравоохранении является безусловным отечественным приоритетом, а набор средств физического воздействия постоянно совершенствуется и обновляется.

Успех лечения — консервативного либо хирургического в гастроэнтерологии в первую очередь зависит от питания. В каждом конкретном случае используется общепринятое, основанное на физиологических потребностях или специально разработанное применительно к состоянию ребенка и конкретному заболеванию лечение. На кафедре пропедевтики детских болезней этому вопросу всегда уделялось повышенное внимание. Долгое время гастроэнтерология и нутрициология существовали в рамках одной специальности. Рациональное питание — базис жизнедеятельности ребенка, его гармоничного развития, основа лечения некоторых наследственных заболеваний: галактоземии, глютенковой энтеропатии и др. Литература по вопросам детского питания всегда была ограничена. Этот недостаток удалось ликвидировать благодаря выходу в свет справочника по детской диететике [11]. Поражает тираж — 140 000 экземпляров и допечатка 2-го издания справочника уже через год в 100 000 экземпляров, по отношению к тиражам книг аналогичного содержания в наши дни.

Пройдя научно-практический и педагогический путь от аспиранта до заведующего кафедрой пропедевтики детских болезней — одной из ведущих в стране, А.В. Мазурин рассматривал детскую гастроэнтерологию в тесной связи с другими интенсивно развивающимися направлениями современной медицины: аллергологией, иммунологией, клинической генетикой и др. Особое внимание, помимо новых лабораторных и функциональных методов исследования, придавалось инструментальной диагностике. Именно методы медицинской интраскопии в подавляющем большинстве случаев позволяют верифицировать болезни органов пищеварения у детей практически во все периоды жизни.

Системный подход давал возможность не только определить морфофункциональные изменения того или иного органа желудочно-кишечного тракта, но и установить частоту поражения (вовлеченности) других органов и систем организма. Такого рода сочетанность, или содруженность

(синтропия) обуславливали необходимость выбора рациональной терапии.

Примечательно, что по мере совершенствования диагностики болезней органов пищеварения у детей происходило испытание многих лекарственных средств и схем лечения. В настоящее время они прочно заняли свое место, существенным образом расширив представления об особенностях клинической фармакологии и фармакотерапии в детском возрасте.

Высокий уровень работ по гастроэнтерологии, проводимых в нашей стране, заслужил внимание медицинской общественности и был отмечен правительственными наградами. В 1987 г. А.В. Мазурин за создание отечественной школы детских гастроэнтерологов был избран членом-корреспондентом АМН СССР, в том же году группе ученых во главе с проф. А.В. Мазуриным была присуждена Государственная премия СССР за внедрение методов эндоскопии в детскую, прежде всего гастроэнтерологическую практику. Вместе со школами проф. Н.Г. Зернова (Москва), проф. Б.Г. Апостолова (Санкт-Петербург) школа проф. А.В. Мазурина сумела обосновать и определить принципиальные в научно-практическом отношении направления детской гастроэнтерологии. Расширилась география изучения гастроэнтерологических заболеваний у детей: исследования продолжались в г. Горьком (Н. Новгород), Казани, Самаре, Саратове, Свердловске (Екатеринбург), Твери, Владивостоке и других регионах страны. Возникла настоятельная необходимость применения принципов доказательной медицины на всех этапах лечения, включая первичное звено.

Упомянутые в статье авторы многочисленных диссертаций — ученики А.В. Мазурина в последующем стали заведующими кафедрами, профессорами, доцентами, известными врачами-практиками. Многие из них продолжают успешно работать. Они значительно расширили фронт исследований в области детской гастроэнтерологии, но в любом случае проводят в жизнь и клиническую практику методическую направленность и клинические идеи своего выдающегося учителя.

Остается немало нерешенных задач, появление которых непосредственно связано с общим развитием педиатрической науки и практики в нашей стране. Идет серьезная модернизация гастроэнтерологической службы: сокращается количество детских гастроэнтерологических коек в стационарах, открываются соответствующие койки дневного содержания — упор сегодня на обследование и лечение детей с абдоминальным болевым синдромом в амбулаторных условиях. В любом случае ставка на инновационные технологии делает детскую гастроэнтерологию одним из перспективных педиатрических направлений в России.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранов А.А., Дзюбич Л.И., Домбровская В.А., Грехова И.П. Распространенность неинфекционных заболеваний органов пищеварения и перспективы развития гастроэнтерологической помощи детям. Педиатрия 1972; 12: 49–52. [Baranov A.A., Dzubic L.I., Dombrovsky V.A., Grekhova I.P. The Prevalence of non-communicable diseases of the digestive system and the prospects for the development of gastrointestinal care for children. *Pediatrriya* 1972; 12: 49–52. (in Russ)]
2. Сборник научных работ по актуальным вопросам педиатрии. К 80-летию со дня рождения А.В. Мазурина. Под ред. А.Б. Сафонова, Н.А. Мазуриной. М: РГМУ 2003; 144 [Collection of scientific works on actual issues of Pediatrics. The 80th anniversary of A.V. Mazurin's birth. A.B. Safonov, N.A. Masurina (eds). Moscow: Russian state medical University 2003; 144. (in Russ)]
3. Болезни органов пищеварения у детей. Руководство для врачей. Под ред. А.В. Мазурина. М: Медицина 1984; 656. [Diseases of the digestive system in children. A guide for physicians. A.V. Mazurin (ed.). Moscow: Meditsina 1984; 656. (in Russ)]
4. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. 3-е издание. СПб: Фолиант 2009; 1000. [Mazurin A.V., Vorontsov I.M. Propedeutics of children's diseases. 3rd edition. SPb: Foliant 2009; 1000. (in Russ)]
5. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки. Методические рекомендации. Под ред. А.В. Мазурина. М: МЗ СССР 1981; 64. [Diseases of the stomach and duodenum. Methodical recommendations. A.V. Mazurin (ed.). Moscow: MZ SSSR 1981; 64. (in Russ)]
6. Методические указания к проведению реабилитации детей с заболеваниями органов пищеварения. Под ред. А.В. Мазурина. М: МЗ СССР 1981; 48. [Methodical instructions to carry out the rehabilitation of children with diseases of the digestive system. A.V. Mazurin (ed.). Moscow: MZ SSSR 1981; 48. (in Russ)]
7. Питание при хронических заболеваниях органов пищеварения у детей: методические рекомендации. Под ред. А.В. Мазурина. М: МЗ СССР 1984; 56. [Nutrition in chronic diseases of the digestive system in children: methodical recommendations. A.V. Mazurin (ed.). Moscow: MZ SSSR 1984; 56. (in Russ)]
8. Запруднов А.М., Мазурин А.В., Филин В.А. Критерии диагностики билиарной и гастродуоденальной патологии в детском возрасте. *Вопр охр мат* 1977; 9: 41–48. [Zaprudnov A.M., Mazurin A.V., Filin V.A. Criteria for the diagnosis of biliary and gastroduodenal pathology in childhood. *Vopr ochr mat* 1977; 9: 41–48. (in Russ)]
9. Мазурин А.В., Запруднов А.М. Состояние поджелудочной железы у детей с гастродуоденальной патологией. Заболевания поджелудочной железы у детей. Под ред. И.А. Бодня. Ташкент: Медицина УзССР 1990; 93–125. [Mazurin A.V., Zaprudnov, A.M. State of the pancreas in children with gastroduodenal pathology. In: Pancreatic disease in children. I.A. Bodnya (ed.). Tashkent: Meditsina UzSSR, 1990; 93–125. (in Russ)]
10. Мазурин А.В., Григорьев К.И. Метеопатология у детей. М: Медицина 1990; 144. [Mazurin A.V., Grigoriev K.I. Meteoropathology in children. M.: Meditsina, 1990; 144. (in Russ)]
11. Справочник по детской диететике. Под ред. И.М. Воронцова, А.В. Мазурина. М: Медицина 1977; 344. [Handbook of pediatric dietetics. I.M. Vorontsov, A.V. Mazurin. M: Meditsina 1977; 344. (in Russ)]

Поступила 13.01.2017

Received on 2017.01.13

Авторы подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо поддержки / конфликта интересов о которых необходимо сообщить.

The authors declare no financial or any other support / conflict of interest, which should be reported.



Подробнее на сайтах:
www.mother-child.ru,
www.mediexpo.ru

МЕДИ Экспо



Геленджик
 Kempinski Grand Отель

28–30 июня, 2017



Х ЮБИЛЕЙНЫЙ РЕГИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ **Мать и Дитя**

**Пленум Правления Российского
 общества акушеров-гинекологов**

- ▶ ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- ▶ Российское общество акушеров-гинекологов
- ▶ Министерство здравоохранения Краснодарского края
- ▶ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России
- ▶ Управление по здравоохранению администрации муниципального образования город-курорт Геленджик
- ▶ Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

Основная тема Пленума Правления Российского общества акушеров-гинекологов

Роль экстрагенитальной патологии в материнской и перинатальной заболеваемости и смертности

Научные направления, планируемые для рассмотрения на форуме:

- Основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности. Кто должен лечить экстрагенитальные заболевания у беременных?
- Особенности подготовки к беременности в зависимости от вида экстрагенитальной патологии
- Молекулярно-генетические исследования в перинатальной медицине, пренатальная диагностика
- Соматические заболевания, определяющие динамику и структуру материнской смертности (сердечно-сосудистые, инфекционные, болезни почек, тромбофилии, эндокринопатии)
- Заболевания матери, определяющие перинатальную заболеваемость и смертность (инфекционные, аутоиммунные)
- Роль экстрагенитальной патологии в генезе акушерских кровотечений
- Экстрагенитальные заболевания, невынашивание беременности и преждевременные роды
- Преэклампсия на фоне экстрагенитальной патологии: прогнозирование, ранняя диагностика, тактика ведения
- Роль питания и микронутриентов при подготовке и во время беременности
- Анемия вне и во время беременности, в послеродовом периоде
- Влияние аутоиммунной патологии на течение и исход родов
- Инфекционно-воспалительные заболевания и инфекции, передаваемые половым путем
- Соматические заболевания и бесплодие, актуальные тенденции развития вспомогательных репродуктивных технологий
- Контрацепция у женщин с отягощенным соматическим анамнезом
- Рак и беременность
- Значение интенсивной терапии в профилактике и лечении полиорганной дисфункции при тяжелой акушерской патологии
- Анестезиологическое обеспечение оперативного родоразрешения у женщин с экстрагенитальной патологией
- Инфекционно-воспалительные заболевания плода и новорожденного
- Нутритивная поддержка новорожденных различного гестационного возраста
- Поражения ЦНС у недоношенных детей
- Клинический аудит в акушерстве и неонатологии
- Орфанные заболевания у детей
- Неонатальная хирургия
- Перинатальный консилиум
- Проблемы перинатальной кардиологии
- Вопросы совершенствования непрерывного образования врачей акушеров-гинекологов, неонатологов и специалистов смежных специальностей, оказывающих помощь женщинам и детям

Реклама

Прекурсы (27 июня):

- Эстетическая гинекология
- Патология шейки матки
- Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии

Стоимость участия:

Поздний регистрационный взнос (с 01.02.17 по 30.04.17 гг.)	4 000 руб.
Регистрационный взнос (с 01.05.17 по 16.06.17 гг.) и при оплате на месте	5 000 руб.
Публикация тезисов* (публикация 2-х тезисов входит в регистрационный взнос)	500 руб.

* Публикация тезисов возможна только для зарегистрированных и оплативших полный регистрационный взнос участников.

Контактная информация:

Участие в научной программе
 Игорь Иванович Баранов
 Тел.: +7 (495) 438-94-92
 +7 (495) 438-77-44
 E-mail: i_baranov@oparina4.ru

**Регистрация участников
 и загрузка тезисов**
 Мария Сизова
 Тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
 Моб.: +7 (929) 646-51-66
 E-mail: reg@mediexpo.ru

Участие в выставке
 Виктория Дымовских
 Тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)
 Моб.: +7 (929) 642-66-45
 E-mail: vika@mediexpo.ru

**Бронирование гостиниц,
 авиа и ж/д билетов**
 Ксения Курчатова
 Тел.: +7 (495) 721-88-66 (105)
 Моб.: +7 (985) 351-80-36
 E-mail: hotel@mediexpo.ru

**Регистрация и подача тезисов осуществляется через
 личный кабинет на сайте www.mediexpo.ru**



Элькар®

ЛЕВОКАРНИТИН

Раствор для приема внутрь 300 мг/мл

Источник дополнительной энергии!



- 🌈 Оптимизирует образование АТФ в условиях гипоксии-ишемии
- 🌈 Обладает антиоксидантным, цитопротективным, мембраностабилизирующим свойствами
- 🌈 Повышает эффективность терапии заболеваний, сопровождающихся энергодефицитом, тканевой гипоксией, оксидативным стрессом
- 🌈 Может применяться у детей с рождения

www.elkar.ru



Per. № - ЛСП-006143/10